

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003155

Th2及 Th17 相关细胞因子在慢性自发性荨麻疹发病机制中的作用研究进展

杨 柳,蔡 涛

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科,重庆 400016)

【摘要】慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)在临床上是一种常见的过敏性皮肤病,发病机制复杂,目前仍未充分阐明。近年较受关注的是辅助性 T 淋巴细胞 1(helper T lymphocyte 1, Th1)/Th2 细胞因子失衡学说,其中 Th2 细胞因子可直接或间接诱变变态反应性疾病,其异常分泌与 CSU 的发生发展及预后关系密切。此外,近年来 Th17 细胞因子也备受关注,越来越多的证据表明其对 CSU 具有重要作用,针对相关细胞因子的药物治疗也取得前所未有的进展。本文综述了 Th2 和 Th17 相关细胞因子在 CSU 发生发展中的作用,为后续研究及治疗提供参考。

【关键词】慢性自发性荨麻疹;细胞因子;发病机制

【中图分类号】R758.24

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-05-10

Research progress on the role of Th2 and Th17-related cytokines in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria

Yang Liu, Cai Tao

(Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Chronic spontaneous urticaria(CSU) is a common allergic skin disease in clinical practice. Its pathogenesis is complex and has not been fully elucidated. According to the popular theory of helper T lymphocyte 1(Th1)/Th2 cytokine imbalance in recent years, Th2 cytokines can directly or indirectly induce allergic diseases, and their abnormal secretion is closely related to the occurrence, development, and prognosis of CSU. In addition, in recent years, Th17 cytokines have also attracted the attention of researchers, and more and more evidence has shown that it plays an important role in CSU. The drug treatment for related cytokines has also made unprecedented progress. Therefore, this paper reviews the roles of Th2 and Th17-related cytokines in the occurrence and development of CSU, and provides references for subsequent research and treatment.

【Key words】chronic spontaneous urticaria; cytokine; pathogenesis

慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)在临床上是一种常见的过敏性皮肤病,持续时间超过 6 周,表现为无明显外部诱因因素导致的自发性风团伴或不伴血管性水肿。据统计,CSU 终身患病率为 0.5%~1.0%^[1],严重影响患者的生活质量。目前,CSU 的发病机制尚不完全明确,较受

关注的是辅助性 T 淋巴细胞 1(helper T lymphocyte 1, Th1)/Th2 细胞因子失衡学说。其中, Th2 细胞产生的白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10、IL-13、IL-31、IL-33 等细胞因子的异常分泌与 CSU 的发生发展及预后关系密切。近年来, Th17 细胞因子 IL-6 和 IL-17 备受研究者关注,针对相关细胞因子的药物治疗也取得前所未有的进展。然而,部分 Th2、Th17 细胞因子在 CSU 中的水平变化及作用机制仍不完全明确。本篇综述了目前研究中相关细胞因子在 CSU 患者中的水平情况及在整体发病机制中的作用,以期开发出针对阻碍关键细胞和(或)其分泌产物的治疗方案,为后续研究及治疗提供参考。

作者简介:杨 柳, Email: yyangliu2022@163.com,

研究方向:皮肤过敏与免疫。

通信作者:蔡 涛, Email: caidaodao@hotmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81200704);重庆市自然科学基金资助项目(编号:cstc2022jcyj-msxmX0110)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230109.1401.008.html>
(2023-01-10)

1 Th2 细胞因子

1.1 IL-4、IL-13

IL-4 是 Th2 细胞分泌的最主要细胞因子,嗜碱性粒细胞和巨噬细胞也会产生 IL-4。仅有数项研究报道 CSU 患者血清 IL-4 水平降低^[2-4]。多数研究表明 CSU 患者血清及血浆中 IL-4 水平升高,且与免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)水平呈正相关^[5-6]。因此,IL-4 在 CSU 中的作用值得关注。IL-4 参与已活化的 CD4⁺T 细胞或 CD8⁺T 细胞诱导的 IgE 合成,可促进 B 细胞主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) II 类抗原表达,增强 B 细胞提呈抗原能力。同时,IL-4 也能促进 B 细胞产生 IgE,这可能不仅与 IL-4 增加 IgE 可结晶片段低亲和力受体(fragment crystallizable ϵ receptor II, Fc ϵ R II)/CD23(cluster of differentiation 23, CD23)的表达,释放可溶性 CD23(soluble cluster of differentiation 23, sCD23)/IgE 结合因子(immunoglobulin E -blocking factor, IgE-BF)与膜表面 IgE 阳性细胞结合并诱导其分化相关,也与 IL-4 选择性刺激定向产生 IgE 的 B 细胞增殖和分化及作为 IgE 类别转换因子,使 B 细胞从产生 IgM 转换成产生 IgE 相关^[7]。另一方面,IL-4 也是肥大细胞生长和分化的有效调节因子。已有研究证明,IL-4 与 IgE 协同上调肥大细胞表面高亲和力 IgE Fc 受体(fragment crystallizable ϵ receptor I, Fc ϵ R I)表达,但 IL-4 对肥大细胞 c-KIT 和 Fc ϵ R- α 的表达无明显影响,提示 IL-4 对肥大细胞的影响依赖肥大细胞的分化状态^[8]。因 IL-4 和 IL-13 共享受体亚单位和信号分子,其功能有明显重叠,IL-13 同样可诱导 B 细胞向 IgE 转换^[9],但 CSU 患者血清 IL-13 水平与疾病活动性无关^[10]。

IL-4R α 亚基(IL-4 和 IL-13 受体共有的)单克隆抗体度普利尤被认为是对大剂量第二代 H1 抗组胺药、奥马珠单抗和环孢素耐药/禁忌的 CSU 患者可能有效和安全的选项。它主要通过抑制 IL-4 抑制 Th2/IgE 驱动的肥大细胞脱颗粒、组胺释放和限制导致瘙痒的 IL-13 炎性级联反应来改善 CSU 患者表现^[11-15],但目前仍需要更大规模的对照研究来验证度普利尤在 CSU 中的作用。

1.2 IL-10

IL-10 是一种多效性细胞因子,具有双向免疫调节作用。IL-10 不仅能提高 B 细胞的存活率,还可以促进 B 细胞增殖、MHC II 类抗原表达及免疫球蛋白分泌,协同 Th2 所产生的 IL-4、IL-5 参与 CSU 发病。国内调查研究表明,正常人血清中 IL-10 水平低于慢性荨麻疹患者,并同时认为过敏源刺激机体后形成的大量 IL-10 可反馈性促进 Th2 反应及其细胞分化,抑制 Th1 类细胞因子产生,从而引起荨麻疹中 Th2 反应的优势表达^[16]。另外,由于 IL-10 能促进 B 细胞增殖并产

生大量抗体,它在 CSU 患者血清中的增加与组胺可能有关。Feng H 等^[17]研究发现,CSU 组 IL-10 细胞因子的表达明显高于正常组,且在 IL-9 和 IL-10 过表达的小鼠中,血清中嗜酸性粒细胞数量和炎症因子水平升高,信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)3 和酪氨酸激酶(Janus tyrosine kinase, JAK)的 mRNA 和蛋白表达明显增加,JAK/STAT 信号通路被激活。JAK/STAT 信号通路有待成为治疗 CSU 的新靶点。但 Degirmenci PB 等^[9]研究显示,CSU 患者中 IL-10 水平明显降低,自体血清皮肤试验阴性的患者表现更明显。该研究认为 IL-10 可通过使巨噬细胞失活来抑制抗原特异性免疫反应和减少 T 淋巴细胞的细胞因子合成。在某些情况下,IL-10 会抑制 Th2 反应,致使抑制促炎细胞因子和趋化因子。因 IL-10 水平与调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)直接相关,故 CSU 患者 IL-10 产生减少的事实也支持 Treg 细胞功能不足的假设。由上可见,目前有关 CSU 患者血清中 IL-10 的研究结果不尽相同,可能与 CSU 发病机制在不同时期动态变化或者存在实验误差相关,未来可展开进一步探索。

1.3 IL-31

IL-31 是一类较新的、与瘙痒性疾病相关的细胞因子,主要由 Th2 细胞和肥大细胞产生^[18]。国外研究证实,在 CSU 患者血清中 IL-31 水平明显超过健康对照组,此结果考虑与 CSU 患者风团数量和大小并无关联,而与患者的瘙痒感觉有关^[19]。Lin W 等^[20]的研究也支持上述结论并证明 IL-31 水平受荨麻疹严重程度和 CSU 患者生活质量直接影响,且与两者呈正相关。在多项应用奥马珠单抗治疗的 CSU 患者临床试验中^[21-22],患者临床症状得到改善的同时,其血清 IL-31 水平也相应降低,侧面验证了 IL-31 水平高低与慢性荨麻疹病情严重程度有关,因此推测 IL-31 可能在 CSU 发病机制中起重要作用。IL-31 可诱导嗜碱性粒细胞募集和分泌 IL-4 和 IL-13,IL-31 还可刺激嗜酸性粒细胞产生促炎细胞因子,如 IL-6 和趋化因子^[23]。有学者认为,IL-31 可能通过影响角质形成细胞神经生长因子、血管活性肠肽等神经肽的分泌引起肥大细胞活化及脱颗粒释放细胞因子进而导致 CSU 发生。而 IL-31 水平则与荨麻疹的瘙痒程度正相关,这或许是由于 IL-31 可作为瘙痒中介物与角质形成细胞和内皮细胞的受体结合,从而刺激皮层的感觉神经系统并投射到中枢形成痒觉所致^[24]。另一方面,IL-31RA 是一个主要由 IL-31RA⁺/瞬时感受器电位香草酸受体 1⁺(transient receptor potential vanilloid 1⁺, TRPV1⁺)/瞬时感受器电位锚蛋白 1⁺(transient receptor potential ankyrin 1⁺, TRPA1⁺)神经元亚群表达的功能性受体,该受体是 Th2 细胞与感觉神经细胞间的重要神经免疫纽带^[25],IL-31RA⁺背根神经节神经元细胞共表达 IL-4R α /IL-13RA1,后者是 IL-4 和 IL-13 的异二聚体受体^[26],而 IL-4 和

IL-13 本身也是引起瘙痒的细胞因子。有效控制瘙痒是 CSU 治疗的主要目的之一。由于目前的止痒治疗往往无效,受影响的患者迫切需要新的治疗方法。因此,IL-31 及其受体可作为 CSU 患者治疗瘙痒的潜在靶点。针对 IL-31 途径的药物开发正在迅速发展,对 IL-31 参与 CSU 的机制行进一步研究很有必要。

1.4 IL-33

IL-33 为 IL-1 细胞因子超家族的重要成员^[7]。IL-31 可由肥大细胞产生,并导致其激活和成熟,同时也可诱导 CD4⁺T 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞产生 2 型细胞因子,参与调节 IgE 依赖性的炎症^[18]。现有的 CSU 研究中,IL-33 水平的数据是多样的^[5,28-30]。Kay AB 等^[31]发现,自发性风团中的 IL-33 高于正常对照组。IL-33 通过受体致癌性抑制基因 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 发挥作用,该受体是在 Th2 细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞上表达的一种 IL-1 受体相关蛋白质^[32-33]。IL-33 结合 IL-1 受体家族成员 ST2,活化核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 诱导 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 产生和生物学功能发挥。IL-33 也可诱导 LAD2 肥大细胞合成和分泌 IL-31。与 IL-4 一样,在 IgE 或 IgG 抗体存在的情况下,诱导效果会增强^[34]。有实验表明,将重组人 IL-33 与 Th2 细胞孵育能使 IL-5、IL-13 产生增加,将重组人 IL-33 与 Th1 细胞孵育能使 Th1 细胞产生 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 水平降低^[35]。同样,在体内研究中,将重组人 IL-33 腹腔内注射到小鼠体内后,可以导致严重的嗜酸性粒细胞和血清 IgE 水平升高^[35]。此外,Joulia R 等^[36]研究显示,IL-33 预处理可增加激活的肥大细胞数量,并增强单个肥大细胞的活化程度。虽然 IL-33 本身不会诱导肥大细胞脱颗粒,但它能增强肥大细胞和嗜碱性粒细胞的过敏反应,促进肥大细胞成熟,并可由肥大细胞在活化后释放。IL-33 还可通过先天淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILC) 发挥作用,ILC2 以非抗原依赖的方式释放 IL-5 和 IL-13,是 2 型炎症的关键驱动因素^[37],而 IL-33 是 ILC2 的有效激活剂,可诱导 IL-5、IL-6、IL-13 等细胞因子、嗜酸性粒细胞趋化因子和多肽增殖与产生^[38]。这些结果均表明 IL-33 与 CSU 发病过程关系密切。随着研究的不断深入,IL-33 现已逐渐成为免疫反应中的新兴关键因素。

2 Th17 细胞因子

2.1 IL-6

Th17 细胞产生多种细胞因子,如 IL-17、IL-6、IL-8、IL-22、IL-23 和肿瘤坏死因子- α 。在这些细胞因子中,IL-6 在 CSU 中最常被作为研究对象。多数研究中,在患者血液和皮

肤活检中都发现了较高的 IL-6 水平^[10,39-40],但结果并非总是如此^[28,41]。Maged Amin M 等^[39]的研究显示 IL-6 水平与疾病活动性相关。Deza G 等^[42]将 IL-6 作为生物标志物。近年也有相关研究提出,CSU 自体血清实验阳性的患者较阴性患者皮肤活检中发现更高的 IL-6 水平,提示该细胞因子在 CSU 病理学中可能起作用^[43]。然而 de Montjoye L 等^[43]的实验结果却不尽相同。IL-6 主要由单核巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞产生,少量由 Th17 细胞和嗜酸性粒细胞产生^[44]。IL-6 可促进 Th17 细胞谱系和 B 细胞成熟,抑制 Tregs 诱导^[45]。另外,IL-6 也能促进肥大细胞增殖,使肥大细胞更具反应性,并诱导其趋化^[46]。目前为止,IL-6 在 CSU 中的相关研究数据尚有限,还没有试验来评估 CSU 中抗 IL-6 治疗的有效性。

2.2 IL-17

IL-17 是 Th17 细胞产生的最主要细胞因子,在免疫炎症反应中发挥重要作用。CSU 患者风团中可以找到中性粒细胞,而 IL-17 可能参与中性粒细胞的渗入。近年有研究显示,IL-17 在 CSU 患者血清中表达水平异常且不完全一致,IL-17 水平与疾病活动性呈正相关或负相关,但在自体血清皮肤试验阳性的 CSU 患者中,IL-17 水平明显升高^[3,10]。Sabag DA 等^[47]的研究首次提出,在 CSU 患者皮肤肥大细胞中 IL-17A 表达增加的证据。研究证实,与健康对照组相比,CSU 患者的损伤和非损伤皮肤中 CD4⁺T 细胞和肥大细胞数量均增加,2 种类型的细胞都对 IL-17A 呈强阳性。在这些活检组织中,表达 IL-17A 的 CD4⁺细胞和肥大细胞位于非常接近的位置,这一发现具有重要机制意义。无论是由 CD4⁺T 细胞和(或)肥大细胞产生,IL-17A 似乎在 CSU 皮肤肥大细胞的不稳定脱颗粒活性增加中起主要作用。据此认为,在受到包括 IL-17 在内的促炎细胞因子刺激后,会诱导短暂的肥大细胞脱颗粒,然后这种脱颗粒可能会消失,一旦 CD4⁺T 细胞和激活的肥大细胞再次靠近,它们就会引发新的反应,这一假说或许可以解释 CSU 中风团的短暂性发作。目前仍需要更多的研究来确认其中的机制问题。国内多位学者^[48-49]研究发现,IL-17 在 CSU 患者血清中明显升高也对 IL-17 参与 CSU 的发病进行了分析,认为其主要机制与激活 NF- κ B 通路刺激上皮细胞与内皮细胞产生血清前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-6、IL-8 等细胞激素和趋化因子有关,PGE2 可以使血管扩张,IL-6 和 IL-8 等细胞因子可以有效地将白细胞募集到真皮,尤其是嗜酸性粒细胞,白细胞回流可以维持皮肤处于炎症状态,引起相应的迟发相反应,进而引起荨麻疹发生。以上结果说明 IL-17 水平可能对 CSU 诊断、疗效判断、预后存在一定指导意义。

司库奇尤单抗是一种被批准用于治疗银屑病的抗 IL-17A 抗体,也可有效治疗严重的 CSU 患者及对现有治疗耐药的患者。国外 1 项临床试验显示,接受抗 IL-17A 抗体司库

奇尤单抗治疗的所有 8 名患者其 CSU 疾病活动性明显改善^[47]。尽管司库奇尤单抗的作用被证明起效相对缓慢,但与 7 日荨麻疹活动度评分基线相比,疾病活动度在 30~90 d 时明显降低。在未来的大量临床研究中,或许可将 IL-17 作为治疗靶点进行重点研究。

3 结 语

综上所述,CSU 细胞因子谱及血清和皮肤中 Th2、Th17 相关细胞因子水平的改变在本病的病理生理过程中起重要作用。目前有关 Th2 免疫应答失衡及 Th17 模式方面的研究已比较深入,通过对 Th2 及 Th17 相关细胞因子的研究将为难治性 CSU 的治疗提供新思路,也可为新药在 CSU 的应用提供理论依据和实验依据。虽然针对 CSU 的发病机制及治疗方法已经取得了一些进展,然而确切的发病机制和许多未知的治疗靶点仍需不断探索,开发更安全、更有效、更廉价的药物也是未来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with Meta analysis[J]. *Allergy*, 2020, 75(2): 423–432.
- [2] dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(10): 1433–1440.
- [3] Degirmenci PB, Kırmaz C, Vatansever S, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34(1): 70–76.
- [4] Confino-Cohen R, Goldberg A, Aharoni D, et al. Low stimulated IL-4 secretion in PBMC from patients with chronic idiopathic urticaria[J]. *Cytokine*, 2004, 27(2/3): 74–80.
- [5] Zheng RS, Qian L, Yu JX, et al. Analysis of the changes in Th9 cells and related cytokines in the peripheral blood of spontaneous urticaria patients[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(6): 633–639.
- [6] Gao CE, Chen WC, Liu WY, et al. Pathogenic role of circulating CD4⁺CXCR5⁺ cell subpopulations in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4434–4444.
- [7] Tschopp CM, Spiegl N, Didichenko S, et al. Granzyme B, a novel mediator of allergic inflammation: its induction and release in blood basophils and human asthma[J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2290–2299.
- [8] Babina M, Guhl S, Artuc M, et al. IL-4 and human skin mast cells revisited: reinforcement of a pro-allergic phenotype upon prolonged exposure[J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(9): 665–670.
- [9] Zhou BJ, Li J, Liu RQ, et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 879754.
- [10] Chen Q, Zhong H, Chen WC, et al. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(3): 441–448.
- [11] Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis—a systematic review[J]. *J Dermatol Treat*, 2021, 32(1): 19–28.
- [12] Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5): 1659–1661. e1.
- [13] Staubach P, Peveling-Oberhag A, Lang BM, et al. Severe chronic spontaneous urticaria in children—treatment options according to the guidelines and beyond: a 10 years review[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(2): 1119–1122.
- [14] Goodman B, Jariwala S. m168 dupilumab as a novel therapy to treat adrenergic urticaria[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(5): S93.
- [15] Ferrucci S, Benzecry V, Berti E, et al. Rapid disappearance of both severe atopic dermatitis and cold urticaria following dupilumab treatment[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(3): 345–346.
- [16] 王晓羽. 慢性荨麻疹患者外周血中 Treg 细胞与 IL-10、IL-17、IL-23 的表达及临床意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- Wang XY. Analysis of the association of chronic urticaria with level of CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺ T cells, IL-10, IL-17, IL-23[D]. Qingdao: Qingdao University, 2017.
- [17] Feng H, Feng JG, Zhang ZW, et al. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signalling pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(4): 480–489.
- [18] Giménez-Arnau AM, de Montjoye L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6): 2195–2208.
- [19] Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(4): 423.
- [20] Lin W, Zhou QY, Liu CB, et al. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17797.
- [21] Ellis C. Notalgia paresthetica: the unreachable itch[J]. *Dermatol Pract Concept*, 2013, 3(1): 3–6.
- [22] Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, et al. Omalizumab response

- correlates with reduced IFN- γ -, IL-10- and IL-31-secreting cells in chronic spontaneous urticaria[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(9):2078-2085.
- [23] Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor; new therapeutic targets for atopic dermatitis[J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(4):327-331.
- [24] Cevikbas F, Wang XD, 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. e7.
- [25] Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons Co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch[J]. *Cell*, 2017, 171(1):217-228. e13.
- [26] Campion M, Smith L, Gatault S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(12):1501-1504.
- [27] Ding W, Zou GL, Zhang W, et al. Interleukin-33; its emerging role in allergic diseases[J]. *Molecules*, 2018, 23(7):1665.
- [28] Metz M, Krull C, Maurer M. Histamine, TNF, C5a, IL-6, -9, -18, -31, -33, TSLP, neopterin, and VEGF are not elevated in chronic spontaneous urticaria[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(3):222-225.
- [29] Puxeddu I, Italiani P, Giungato P, et al. Free IL-18 and IL-33 cytokines in chronic spontaneous urticaria[J]. *Cytokine*, 2013, 61(3):741-743.
- [30] Van Belle AB, Cochez PM, de Heusch M, et al. IL-24 contributes to skin inflammation in para-phenylenediamine-induced contact hypersensitivity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1852.
- [31] Kay AB, Clark P, Maurer M, et al. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(5):1294-1302.
- [32] Hsu CL, Chhiba KD, Krier-Burris R, et al. Allergic inflammation is initiated by IL-33-dependent crosstalk between mast cells and basophils[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0226701.
- [33] Cayrol C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation; focus on the mechanisms of regulation of its activity[J]. *Cells*, 2021, 11(1):107.
- [34] Petra AI, Tsilioni I, Taracanova A, et al. Interleukin 33 and interleukin 4 regulate interleukin 31 gene expression and secretion from human laboratory of allergic diseases 2 mast cells stimulated by substance P and/or immunoglobulin E[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2018, 39(2):153-160.
- [35] 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.
- [36] Joulia R, L'Faqihi FE, Valitutti S, et al. IL-33 fine tunes mast cell degranulation and chemokine production at the single-cell level[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2):497-509. e10.
- [37] Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs[J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1582-1605.
- [38] Kobayashi T, Moro K. Tissue-specific diversity of group 2 innate lymphoid cells in the skin[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:885642.
- [39] Maged Amin M, Rushdy M. Hyperlipidemia in association with pro-inflammatory cytokines among chronic spontaneous urticaria; case-control study[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2018, 50(6):254-261.
- [40] Grzanka R, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. Interplay between acute phase response and coagulation/fibrinolysis in chronic spontaneous urticaria[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14:27.
- [41] Rasool R, Ashiq I, Shera IA, et al. Study of serum interleukin (IL)-18 and IL-6 levels in relation with the clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir(North India)[J]. *Asia Pac Allergy*, 2014, 4(4):206-211.
- [42] Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, et al. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4):1108-1117.
- [43] de Montjoye L, Choteau M, Herman A, et al. IL-6 and IL-1 β expression is increased in autologous serum skin test of patients with chronic spontaneous urticaria[J]. *Allergy*, 2019, 74(12):2522-2524.
- [44] Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(1):26-42.
- [45] Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 55:9-14.
- [46] Banafea GH, Bakhshab S, Alshaibi HF, et al. The role of human mast cells in allergy and asthma[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3):7049-7064.
- [47] Sabag DA, Matanes L, Bejar J, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(7):799-804.
- [48] 崔昭婷. 免疫球蛋白、白细胞介素及 T 细胞亚群检测对慢性荨麻疹患者的临床意义[J]. *皮肤病与性病*, 2021, 43(1):67-69.
- Cui ZT. Clinical significance of immunoglobulin, interleukin and T cell subsets in patients with chronic urticaria[J]. *Dermatol Venereol*, 2021, 43(1):67-69.
- [49] 郭敏, 白莉. 慢性荨麻疹患者血清 IL-35 和 IL-17 的检测 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016, 32(2):85-87.
- Guo M, Bai L. Detection of serum IL-35 and IL-17 in the patients with chronic urticaria[J]. *China J Lepr Skin Dis*, 2016, 32(2):85-87.

(责任编辑:冉明会)