

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.11.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 11-0059-07

综述

白细胞介素-13参与瘙痒的研究进展*

梁小玲, 何爽, 伍师坚, 伍冠一

(广西中医药大学基础医学院, 广西 南宁 530299)

摘要: 瘙痒是一种使人不愉快的搔抓感觉。各种皮肤病、系统性疾病、神经性疾病、心理性疾病等,均可引发瘙痒,其发病机制复杂。白细胞介素-13(IL-13)属于2型细胞因子,在瘙痒中扮演着重要的作用。IL-13主要由辅助型T细胞2(Th2)细胞分泌,其通过与白细胞介素-13受体 $\alpha 1$ (IL-13R $\alpha 1$)和白细胞介素-4受体 α (IL-4R α)组成的异二聚体结合引起细胞的反应,可直接引起瘙痒或者间接促进其他瘙痒因子释放。该文综述IL-13及其受体的细胞来源、信号通路及其在瘙痒中的作用机制和靶向治疗药物的最新进展。

关键词: 白细胞介素-13; 瘙痒; 激酶抑制剂; 生物制剂

中图分类号: R758.3

文献标识码: A

Research progress of interleukin-13 involved in pruritus*

Liang Xiao-ling, He Shuang, Wu Shi-jian, Wu Guan-yi

(College of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530299, China)

Abstract: Pruritus is an unpleasant sensation that causes itching. Various skin diseases, systemic diseases, neurological disorders, and psychological conditions can all trigger pruritus, and its pathogenesis is complex. Interleukin-13 (IL-13) is a type 2 cytokine that plays a significant role in pruritus. IL-13 is mainly secreted by T helper 2 (Th2) cells and, through binding with the IL-13 receptor alpha 1 (IL-13R $\alpha 1$) and interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) heterodimer, it can directly cause itching or indirectly promote the release of other pruritus factors. This article reviews the cellular sources, signaling pathways, mechanisms of action in pruritus, and the latest developments in targeted therapeutic drugs for IL-13 and its receptors.

Keywords: Interleukin-13; pruritus; kinase inhibitors; biological agents

白细胞介素-13(Interleukin-13, IL-13)是白细胞介素家族中由活化的T细胞产生的细胞因子之一,参与调节辅助型T细胞1(T helper 1 cell, Th1)和辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)的功能与分化,并作用于B细胞的一种细胞因子,有促进炎症作用,与瘙痒感觉密切相关,同时,其也参与皮肤病的发病及转归过程。特应性皮炎、结节性痒疹、大疱性类天疱疮、慢性自发性荨麻疹、干皮症等瘙痒疾病患者的血清及皮肤中都检测到IL-13的高

表达,这提示IL-13在瘙痒性疾病中扮演了重要角色。

1 IL-13的生物学特性

1.1 IL-13的基因结构

IL-13是一种细胞因子,属于细胞因子家族中的白细胞介素家族。人的IL-13基因定位于5q31染色体,小鼠的基因定位于11号染色体(对应人类5号染色体的区域),故人和小鼠的IL-13在基因水

收稿日期: 2023-10-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82060768); 广西自然科学基金(No: 2020GXNSFAA297244); 广西研究生教育创新计划项目(No: YCSW2023392)

[通信作者] 伍冠一, E-mail: w5gy1@126.com; Tel: 17776029272

平上有66%的同源性^[1],因为人IL-13与小鼠IL-13在结构上相似,所以也具有类似的功能。IL-13和白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)都是由单链多肽组成,具有相似的三维结构。其都与共享的受体亚单位IL-4受体 α 亚基(Interleukin-4 receptor subunit alpha, IL-4R α)结合,形成三聚体复合物,此外,两者都是由4个反向平行的 α 螺旋组成的蛋白,结构和序列的同源性使IL-13和IL-4在生物学功能上有着相似性^[2]。

1.2 IL-13的来源

产生并释放IL-13的细胞种类很多。最早发现能释放IL-13是T细胞,主要是由Th2细胞产生,但嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞、朗格汉斯细胞及角质形成细胞等也可分泌IL-13^[3]。有文献报道,角质形成细胞来源的白细胞介素-25(Interleukin-25, IL-25)可以激活II型固有淋巴细胞(type II innate lymphoid cells, ILC2s),驱动过敏性皮肤炎症,促进IL-13的生成^[4]。除此之外,还有研究发现辅助性T细胞22(Helper T cell 22, Th22)是T细胞亚群,也是IL-13的来源之一^[5]。

2 IL-13受体

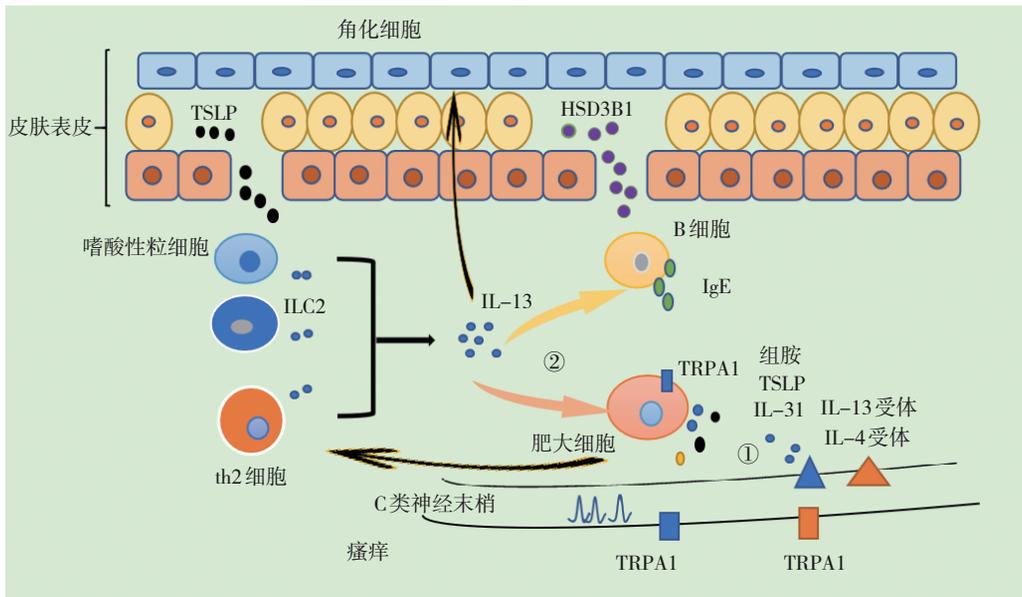
IL-13受体属于二聚体,由IL-13受体 α 1(Interleukin-13 Receptor α 1, IL-13R α 1)与IL-13受体 α 2(Interleukin-13 Receptor α 2, IL-13R α 2)组成,在IL-13作用过程中均发挥非常重要的作用^[6]。IL-13R α 1主要表达在气道上皮、平滑肌、成纤维细胞和肥大细胞上,而IL-13R α 2一般由多种促炎细胞因子诱导,表达在角质细胞和上皮细胞,这些诱导因子包括IL-13、IL-4、干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)等^[7]。

IL-13主要通过由IL-13R α 1和IL-4R α 组成的二聚体受体发挥作用。IL-13以低亲和力单独结合IL-13R α 1,但当IL-13R α 1与IL-4R α 结合形成异质二聚体受体后,IL-13则可以与其二聚体高亲和力结合形成三聚体发挥作用^[6]。IL-13与其受体结合后,激活了受体内部的酪氨酸激酶Janus激酶1(Janus Kinase 1, JAK1)和Janus激酶2(Janus Kinase

2, JAK2),这两种酶进而磷酸化了受体上的酪氨酸残基。这些磷酸化的酪氨酸残基提供了结合位点,使信号传导及转录激活蛋白6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)结合到受体上。STAT6进一步被磷酸化,并形成二聚体,进入细胞核并结合到特定的DNA序列上,从而激活下游基因的转录和表达^[8]。除IL-13R α 1外,IL-13还可以与IL-13R α 2高亲和力结合。孟疆辉等^[9]研究发现,IL-13R α 2的信号通路是独立于IL-13R α 1信号通路之外的另一条路径,这一路径的激活可介导IL-13激活的痒觉和炎症反应信号转导,其机制是通过Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)激活感觉神经元IL-13R α 2的过表达来增强感觉神经元IL-13痒痒信号扩增。

3 IL-13诱导瘙痒的机制

IL-13能够直接引起瘙痒。OETJEN等^[10]观察到感觉神经元上存在IL-13R α 1受体,研究人员在小鼠皮下注射IL-13,发现小鼠的搔抓次数增加,这表明IL-13可以直接激活感觉神经元上的受体引起瘙痒。CAMPION等^[11]将IL-13单独和/或联合IL-4注射到小鼠脸颊皮下,发现均能引起小鼠的瘙痒行为,但联合应用时瘙痒行为更加显著。这一研究也佐证了IL-13不仅能够单独致痒,而且能够间接提高其他致痒因子的敏感性。瞬时受体电位香草素1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和瞬时受体电位通道锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)是介导瘙痒的重要离子通道。OETJEN等^[10]研究发现,敲除了TRPV1后,细胞对IL-13的反应减少,这提示TRPV1是其下游离子通道。MENG等^[12]使用IL-13转基因小鼠特异性皮炎模型测试了TRPA1通路在特异性皮炎瘙痒中起的作用时,发现TRPA1表皮和真皮区域的表达显著增强并且小鼠的搔抓次数增多,给予TRPA1拮抗剂后,搔抓的行为明显减少。综上所述,IL-13可直接激活神经末梢的IL-13受体,通过打开TRPV1和TRPA1引起钙离子内流,向高级中枢传递痒觉信号。而IL-13激活神经末梢的IL-13受体后,是经背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)向中枢传递痒觉信号,发生搔抓行为(见图1)。



TSLP: 胸腺基质淋巴细胞生成素; HSD3B1: 3 β -羟基类固醇脱氢酶 1; ILC2: 2 型天然淋巴细胞; TRPV1: 瞬时受体电位香草素 1; TRPA1: 瞬时受体电位通道蛋白 1。IL-13 引起瘙痒途径: ①IL-13 直接激活神经末梢 IL-13 受体引起瘙痒; ②IL-13 间接促进其他瘙痒因子释放引起瘙痒, 破坏皮肤屏障, 神经纤维密度增加以及瘙痒相关通道表达上调。

图 1 IL-13 参与瘙痒的机制

IL-13 也能间接引起瘙痒。胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 也是表皮/免疫神经元引起瘙痒的主要瘙痒原之一, TAI 等^[13]发现了 IL-13 可以诱导角质形成细胞产生 TSLP, 从而间接引起瘙痒。3 β -羟基类固醇脱氢酶 1 (3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1, HSD3B1) 表达于皮脂腺, 其高表达可以引起皮肤屏障功能的破坏, IL-13 可以刺激 HSD3B1 的高表达来驱动人皮脂细胞和角质形成细胞中的脂质异常, 造成屏障功能障碍, 引起瘙痒^[14]。此外, 研究发现, IL-13 与 DRG 神经元中 TRPA1 的表达增强有关, IL-13 可以使真皮神经肽分泌传入神经纤维的生长增强, 同时强烈诱导 DRG 中功能性 TRPA1 的表达升高, 刺激产生瘙痒行为^[15]。

4 IL-13 参与相关皮肤疾病的瘙痒

4.1 特应性皮炎

IL-13 是引起特应性皮炎慢性瘙痒的关键细胞因子之一。临床研究表明, 特应性皮炎患者的搔抓次数与 IL-13 水平呈正相关^[11]。在特应性皮炎患者的皮损和外周血中都发现了 IL-13 mRNA 的高表达^[16-18]。YUN 等^[19]的研究发现, 特应性皮炎模型小鼠皮肤损伤部位的 IL-13 mRNA 水平显著升高, 小鼠

的瘙痒程度也与 IL-13 mRNA 的表达相关。此外, IL-13 在特应性皮炎病变皮肤中的表达明显高于 IL-4, 对炎症细胞的招募、皮肤微生物组的改变和表皮屏障功能的降低有着重要作用^[20]。环孢素 A 治疗特应性皮炎有良好效果^[21]; IL-13 抑制剂曲罗芦单抗 (Tralokinumab) 在临床试验中也被验证能够有效缓解特应性皮炎患者的瘙痒症状^[22]。

4.2 结节性痒疹

结节性痒疹是一种慢性炎症性皮肤病, 表现为四肢和躯干极度瘙痒、角化过度的结节, 严重降低了患者的生活质量^[23]。PARTHASARATHY 等^[24]从结节性痒疹患者和无瘙痒的对照患者中获取全血, 血浆检测 IL-4、白细胞介素-5 (Interleukin-5, IL-5)、IL-13 和骨膜蛋白的浓度, 结果结节性痒疹中的循环血浆 IL-13 和骨膜蛋白浓度与对照组相比, 显著升高。IL-4 和 IL-5 则没有显著升高。这说明 IL-13 参与了结节性痒疹的瘙痒。

4.3 干皮症

2020 年, 土耳其学者 FUJII 等^[25]报道了 IL-13 与白细胞介素-31 (Interleukin-31, IL-31) 参与干皮症瘙痒的研究。FUJII 团队用丙酮/乙醚以及蒸馏水建立了小鼠干皮症模型, 并用 RT-PCR 和免疫组织化学法评估 IL-13 和 IL-31 在皮肤组织中的基因和蛋

白表达,发现干皮症模型组的 IL-13、IL-31 与对照组比较显著升高,提示 IL-13 和 IL-31 在干皮症慢性瘙痒中扮演了重要角色。

4.4 慢性自发性荨麻疹

慢性自发性荨麻疹是一种以瘙痒为主要临床特征的皮肤疾病。研究发现,虽然肥大细胞脱颗粒是导致慢性自发性荨麻疹发病的关键环节,但 IL-13 的也发挥了重要作用,BAE 等^[26]发现慢性自发性荨麻疹患者的 IL-13 的水平明显高于正常人,提示 IL-13 可能参与了慢性自发性荨麻疹的瘙痒。

4.5 大疱性类天疱疮

大疱性类天疱疮是一种复发率高的老年性慢性自身免疫性大疱性皮肤病,瘙痒是其主要的临床表现^[27]。WANG 等^[28]检测正常患者和大疱性类天疱疮患者血清 IL-13 水平,发现正常患者和大疱性类天疱疮患者血清 IL-13 水平均升高,但是大疱性类天疱疮患者的 IL-13 水平升高更明显,表明 IL-13 与大疱性类天疱疮的发病机制相关。TERAKI 等^[29]的研究也发现大疱性类天疱疮患者外周血 IL-13 水平明显高于健康人,其水疱中 IL-13 水平则明显高于外周血,这也提示 IL-13 是参与大疱性类天疱疮发病过程中的细胞因子。还有一项研究也对比了大疱性类天疱疮患者和健康人真皮中 IL-13 的差异,发现大疱性类天疱疮患者 IL-13 水平较健康人显著增多,并且其增加的水平与瘙痒程度相关^[30],表明 IL-13 可能参与大疱性类天疱疮瘙痒。

5 以 IL-13 为靶点的治疗

由于 IL-13 是参与过敏性疾病的关键细胞因子,对炎症反应的发生、进展以及皮肤屏障功能的维持有着重要的影响,因此临床很多针对 IL-13 为靶点的药物开发。目前有两种针对 IL-13 药理学作用途径的方法用于治疗与 IL-13 相关的皮肤疾病:一是影响 IL-13 细胞内信号通路相互作用的小分子激酶抑制剂^[31]。二是阻断 IL-13 与其受体位点结合的生物制剂^[32]。

5.1 激酶抑制剂

JAK 激酶(Janus kinase, JAK)是通过 JAK-STAT 信号途径发挥作用的细胞内酪氨酸激酶,介导细胞因子的产生,也是 IL-13 信号通路的关键酶。JAK-STAT 通路的激活需要受体与其配体结合,从而激活

JAK 激酶。激活的 JAK 激酶会磷酸化受体和自身,从而形成结合位点,进一步促进 STAT 蛋白磷酸化。磷酸化的 STAT 蛋白会形成二聚体,进入细胞核,与 DNA 结合,从而调节基因转录和表达^[33]。一些对 JAK 蛋白有选择性的抑制剂如巴瑞替尼、阿布替尼和乌帕替尼等,可用于治疗 JAK-STAT 通路相关的皮肤瘙痒,如特应性皮炎。在一项临床对照研究(BREEZE-AD PEDS)中,中度至重度特应性皮炎儿童患者按 1:1:1:1 随机分配,然后每日分别给予巴瑞替尼 1、2、4 mg 和安慰剂持续 16 周。结果显示,巴瑞替尼在 16 周内改善了中度至重度特应性皮炎患者的临床体征和症状,并使瘙痒快速减轻^[34]。在另外一项临床试验中,患者按 2:2:1 随机分配,每日口服阿布替尼 200、100 mg 和安慰剂,持续 12 周,结果显示每日口服阿布替尼单药治疗对中度至重度特应性皮炎有良好效果^[35]。此外,PALLER 等^[36]一项 3 期试验也显示,给予患者 15 mg 和 30 mg 剂量的乌帕替尼治疗,患者的皮炎和瘙痒情况得到明显改善。这些结果都提示了 JAK 抑制剂可以通过抑制 IL-13 的信号通路缓解瘙痒症状。

5.2 生物制剂

5.2.1 度普利尤单抗(Dupilumab) 是一种单克隆抗体药物,用于治疗特定类型的炎症性疾病,如特发性皮肤病(例如银屑病和湿疹)和哮喘,Dupilumab 的作用机制是通过抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传导。Dupilumab 通过对 IL-4 和 IL-13 信号的直接抑制,降低了 2 型炎症相关标志物表达水平,还通过对嗜酸性粒细胞的作用,减少了 IL-31 分泌,从而使外周瘙痒感觉神经元信号降低^[37]。一项给予 Dupilumab 治疗的结节性痒疹的队列研究报告结果显示,给予患者 Dupilumab 后,50% 的患者瘙痒症状和皮肤病变完全消退,41.7% 的患者部分消退,只有 1 例患者无改善^[38],这说明 Dupilumab 对结节性痒疹的瘙痒和症状有显著的治疗效果。BLAUVELT 等^[39]的研究评估了采用 Dupilumab 治疗中度至重度特应性皮炎成年患者,在 4 年的治疗期间是否增加了感染的风险。患者接受 Dupilumab 300 mg 1 次/周或 1 次/2 周,并且允许局部使用皮质类固醇和钙调磷酸酶抑制剂。研究结果显示,在 Dupilumab 治疗期间,患者的感染风险并未增加。这表明 Dupilumab 不仅可以治疗特应性皮炎,而且在长期治疗中能降低特应性皮炎的

感染风险。

5.2.2 曲罗芦单抗(Tralokinumab) 是一种全人源 IgG4 单克隆抗体,能够特异性结合 IL-13,抑制 IL-13 与 IL-13R α 1、IL-13R α 2 受体链的结合^[40]。WOLLENBERG 等^[41]对中至重度特应性皮炎成人患者进行了 Tralokinumab 单药的治疗效果评估,每 2 周 1 次皮下注射 300 mg 的 Tralokinumab,每日瘙痒情况得到了显著改善。SIMPSON 等^[42]对 Tralokinumab 治疗特应性皮炎进行了研究,他们将患者随机分配到接受 Tralokinumab 治疗组或安慰剂组;Tralokinumab 治疗组患者皮下注射 Tralokinumab 1 次/2 周,而安慰剂组的患者接受了相应的安慰剂注射;研究结果表明,Tralokinumab 治疗组在 1 年的治疗期间显示出显著的疗效,相较于安慰剂组,Tralokinumab 治疗组的患者在改善皮肤症状、减轻瘙痒和提高生活质量方面表现出显著优势,在皮肤清晰度和病情严重程度方面也有显著改善。这些结果都提示 Tralokinumab 可治疗 IL-13 参与的特应性皮炎瘙痒。

5.2.3 来金珠单抗(Lebrikizumab) 是一种能与 IL-13 高亲和力结合,并能阻断 IL-13 信号传导的新型单克隆抗体^[43]。一项为期 52 周的 3 期研究(MP4 44681 KB)中,PALLER 等^[44]研究人员招募了来自澳大利亚、加拿大和美国的 12~18 岁、体重 \geq 40 kg 患有中度至重度特应性皮炎的患者。这些患者在第 0 周和第 2 周接受 500 mg 的 Lebrikizumab 负荷剂量,然后每 2 周接受 250 mg,持续 52 周。研究结果表明,62.6% 的患者在试验结束时皮肤得到显著改善,而且 Lebrikizumab 还提高了患者的生活质量。此外,BLAUVELT 等^[45]也进行了两项相同的 3 期临床试验,Advocate1 (ADv1)和 Advocate2 (ADv2),以评估 Lebrikizumab 作为单一疗法治疗中重度特应性皮炎患者的有效性和安全性,结果显示在 52 周的治疗期间,Lebrikizumab 持续改善了疾病严重程度和皮肤瘙痒感,且安全可控。这些发现支持 Lebrikizumab 是治疗中度至重度特应性皮炎患者的潜在选择。

6 结语

近年来,关于皮肤瘙痒性疾病的研究得到了不断深入。在瘙痒的调节过程中,细胞因子起着重要的作用,其中包括 IL-4、IL-13、IL-31、IL-33 和 TSLP 等。然而,IL-13 在瘙痒中的作用越来越受到人们

的关注。IL-13 通过与其受体结合,激活细胞内的信号传导通路,从而引起瘙痒感觉。IL-13 也可以影响与瘙痒有关的离子通道 TRPA1 和 TRPV1 的活性,进一步增强瘙痒感觉的传导。此外,IL-13 还参与调节细胞内的 JAK-STAT 通路,这是一条重要的信号传导途径,与瘙痒相关的细胞因子和受体的信号传导都可能通过这条通路进行调控。此外,IL-13 在慢性瘙痒性皮肤病中的作用尤为突出,例如特应性皮炎。特应性皮炎是一种常见的慢性皮肤病,患者常伴有严重的瘙痒感。针对 IL-13 作为治疗靶点的药物也已经进行了研究。一些药物通过抑制 IL-13 的活性来减轻瘙痒症状。其中,IL-13 的单克隆抗体是一种被广泛研究的药物,已经进行了临床研究。未来,IL-13 在其他瘙痒性疾病中的作用机制及以 IL-13 为靶点的药物研发将是研究的重点。希望通过深入研究 IL-13 的作用机制,开发更有效的治疗方法,为患者提供更好的缓解瘙痒和提高生活质量的选择。

参 考 文 献 :

- [1] MUELLER T D, ZHANG J L, SEBALD W, et al. Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1592(3): 237-250.
- [2] CHOMARAT P, BANCHEREAU J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies[J]. *Int Rev Immunol*, 1998, 17(1-4): 1-52.
- [3] WIEBE D, LIMBERG M M, GRAY N, et al. Basophils in pruritic skin diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213138.
- [4] LEYVA-CASTILLO J M, GALAND C, MASHIKO S, et al. ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1606-1614.e4.
- [5] JIANG Q, YANG G C, XIAO F, et al. Role of Th22 cells in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 688066.
- [6] MARONE G, GRANATA F, PUCINO V, et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1387.
- [7] DAINES M O, TABATA Y, WALKER B A, et al. Level of expression of IL-13R alpha 2 impacts receptor distribution and IL-13 signaling[J]. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7495-7501.
- [8] HARB H, CHATILA T A. Mechanisms of dupilumab[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1): 5-14.
- [9] XIAO S, LU Z P, STEINHOFF M, et al. Innate immune regulates cutaneous sensory IL-13 receptor alpha 2 to promote atopic dermatitis[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 28-39.

- [10] OETJEN L K, MACK M R, FENG J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch[J]. *Cell*, 2017, 171(1): 217-228.e13.
- [11] 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.
- [12] MENG J H, LI Y Q, FISCHER M J M, et al. Th2 modulation of transient receptor potential channels: an unmet therapeutic intervention for atopic dermatitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 696784.
- [13] TAI Y, SAKAIDA Y, KAWASAKI R, et al. Foxp3 and Bcl6 deficiency synergistically induces spontaneous development of atopic dermatitis-like skin disease[J]. *Int Immunol*, 2023, 35(9): 423-435.
- [14] ZHANG C L, CHINNAPPAN M, PRESTWOOD C A, et al. Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(38): e2100749118.
- [15] ZHAO Y D, YAN X N, JIANG S S, et al. Zhenxin Anshen formula ameliorates atopic der-matitis-like skin dysfunction in mice and regulation of transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential ankyrin 1 in neural pathways[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(5): 887-896.
- [16] TSOI L C, RODRIGUEZ E, DEGENHARDT F, et al. Atopic dermatitis is an IL-13 - dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(7): 1480-1489.
- [17] 倪慕兰, 李燕维, 刘斌. IL-13a1 及 IL-13Ra2 在特应性皮炎患者皮损中的表达[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(21): 3728-3730.
- [18] 贾海平, 万慧颖, 张丁丁. 老年特应性皮炎患者外周血 Th1、Th2、Th17 细胞与鳞状上皮细胞癌抗原水平的变化及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(19): 85-91.
- [19] YUN H R, AHN S W, SEOL B, et al. Echinochrome a treatment alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice via IL-4 and IL-13 suppression[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 622.
- [20] KUBO T, SATO S, HIDA T, et al. IL-13 modulates Δ Np63 levels causing altered expression of barrier- and inflammation-related molecules in human keratinocytes: a possible explanation for chronicity of atopic dermatitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3): 734-745.
- [21] 王丽, 陈子兰, 陈庆东, 等. 环孢素 A 治疗特应性皮炎的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 99-102.
- [22] FREITAS E, GUTTMAN-YASSKY E, TORRES T. Tralokinumab for the treatment of atopic dermatitis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(5): 625-638.
- [23] WHANG K A, LE T K, KHANNA R, et al. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(3): 573-580.
- [24] PARTHASARATHY V, CRAVERO K, DENG J W, et al. Circulating plasma IL-13 and periostin are dysregulated type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis: a cluster analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1011142.
- [25] FUJII M. Current understanding of pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis: interactions among skin barrier dysfunction, immune abnormalities and pruritus[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(1): 12-19.
- [26] BAE Y, IZUHARA K, OHTA S, et al. Periostin and interleukin-13 are independently related to chronic spontaneous urticaria[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(5): 457-460.
- [27] SANTI C G, GRIPP A C, ROSELINO A M, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology[J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(2 Suppl 1): 33-47.
- [28] WANG Y M, MAO X M, LIU Y C, et al. IL-13 genetic susceptibility to bullous pemphigoid: a potential target for treatment and a prognostic marker[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 824110.
- [29] TERAKEI Y, HOTTA T, SHIOHARA T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(5): 1097-1102.
- [30] HASHIMOTO T, KURSEWICZ C D, FAYNE R A, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(1): 53-62.
- [31] COTTER D G, SCHAIRER D, EICHENFIELD L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3 Suppl 1): S53-S62.
- [32] POPOVIC B, BREED J, REES D G, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13Ra1 and IL-13Ra2[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(2): 208-219.
- [33] CABANILLAS B, BREHLER A C, NOVAK N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(4): 309-315.
- [34] TORRELO A, REWERSKA B, GALIMBERTI M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS) [J]. *Br J Dermatol*, 2023, 189(1): 23-32.
- [35] SILVERBERG J. Abrocitinib hilft bei der atopischen dermatitis schnell[J]. *Akt Dermatol*, 2020, 46: 415-416.
- [36] PALLER A S, LADIZINSKI B, MENDES-BASTOS P, et al. Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of the measure up 1, measure up 2, and AD up randomized clinical trials[J]. *JAMA Dermatol*, 2023, 159(5): 526-535.
- [37] ABDAT R, WALDMAN R A, de BEDOUT V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case

- series[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(1): 46-52.
- [38] LABIB A, JU T R A, VANDER DOES A, et al. Immunotargets and therapy for prurigo nodularis[J]. *Immunotargets Ther*, 2022, 11: 11-21.
- [39] BLAUVELT A, WOLLENBERG A, EICHENFIELD L F, et al. No increased risk of overall infection in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis treated for up to 4 years with dupilumab[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(1): 367-380.
- [40] MÜLLER S, WITTE F, STÄNDER S. Pruritus in atopic dermatitis-comparative evaluation of novel treatment approaches[J]. *Dermatologie (Heidelb)*, 2022, 73(7): 538-549.
- [41] WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(3): 437-449.
- [42] SIMPSON E L, PINK A E, BLAUVELT A, et al. Tralokinumab efficacy over 1 year in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled data from two phase III trials[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(6): 939-952.
- [43] MOYLE M, CEVIKBAS F, HARDEN J L, et al. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and emerging therapeutic approaches[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(7): 756-768.
- [44] PALLER A S, FLOHR C, EICHENFIELD L F, et al. Safety and efficacy of lebrikizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a 52-week, open-label, phase 3 study[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(7): 1517-1534.
- [45] BLAUVELT A, THYSEN J P, GUTTMAN-YASSKY E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188(6): 740-748.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 梁小玲, 何爽, 伍师坚, 等. 白细胞介素-13 参与瘙痒的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(11): 59-65.

Cite this article as: LIANG X L, HE S, WU S J, et al. Research progress of interleukin-13 involved in pruritus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(11): 59-65.