

DUOX2 在银屑病及特应性皮炎皮损表达的研究^{*}

周蓉颖¹, 万逸枫¹, 郭 昱¹, 蒋 献^{1△}, 吴 琦²

1. 四川大学华西医院 皮肤科(成都 610041); 2. 四川大学华西基础医学与法医学院 感染免疫教研室(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨双功能氧化酶(dual oxidase, DUOX)2 在寻常型银屑病患者皮肤、特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)患者皮肤及正常人皮肤中的表达定位及差异,探讨其在皮肤抗感染机制中的作用。**方法** 免疫组化法检测银屑病皮损区、银屑病非皮损区、AD 皮损区、AD 非皮损区皮肤及正常皮肤 DUOX2 蛋白的表达。以逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测寻常型银屑病患者皮损区、AD 皮损区及正常皮肤中 DUOX2 mRNA 表达水平。**结果** 免疫组化法检测结果显示,DUOX2 蛋白在银屑病皮损区、银屑病非皮损区、AD 皮损区、AD 非皮损区皮肤及正常皮肤标本中均有表达,并主要分布在表皮基底层、棘层与真皮乳头层。银屑病皮损组较银屑病非皮损组及正常皮肤组表达增加($P<0.01$);AD 皮损组较 AD 非皮损组及正常皮肤组表达增加($P<0.01$);AD 皮损组较银屑病皮损组表达增加($P<0.01$)。RT-PCR 法检测到 DUOX2 mRNA 在银屑病皮损及 AD 皮损中有表达,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** DUOX2 在寻常型银屑病皮损、AD 皮损及正常皮肤中表达,提示 DUOX2 可能参与皮肤抗感染机制,发挥抗菌屏障功能及氧化防御作用。

【关键词】 银屑病 特应性皮炎 DUOX2 免疫组化 RT-PCR

Expression of DUOX2 in Psoriasis and Atopic Dermatitis Lesion ZHOU Rong-ying¹, WAN Yi-feng¹, GUO Yu¹, JIANG Xian^{1△}, WU Qi². 1. Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Infection and Immunity, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: jennyxianj@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of dual oxidase 2 (DUOX2) in psoriasis vulgaris lesions, atopic dermatitis (AD) lesions and normal skin and its role in cutaneous anti-inflammation. **Methods** Tissue samples were harvested from psoriasis lesion area, psoriasis non-lesion area, AD lesion area and AD non-lesion area, as well as normal skin, the expression level of DUOX2 protein was detected by immunohistochemical staining. The mRNA level of DUOX2 was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis. **Results** The expression of DUOX2 protein was observed in all groups which mainly located in basal layer, spinous layer and dermal papilla layer. Compared with the psoriasis non-lesion group and normal skin group, the expression level of DUOX2 protein in psoriasis lesion group was significant higher ($P<0.01$). The expression of DUOX2 protein in AD lesion group was stronger than that in AD non-lesion group and normal skin group ($P<0.01$). In addition, the expression level of DUOX2 protein in AD lesion group was significant higher than that in psoriasis lesion group ($P<0.01$). RT-PCR test revealed DUOX2 mRNA was expressed positively in psoriasis and AD lesions. **Conclusion** The strong expression of DUOX2 in psoriasis vulgaris lesion and AD lesion suggested that DUOX2 may play an important role in the mechanisms of cutaneous anti-inflammation.

【Key words】 Psoriasis Atopic dermatitis Dual oxidase 2 Immunohistochemistry RT-PCR

已知还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)是吞噬细胞呼吸爆发的关键酶,该酶在机体抗感染防御中起着重要作用。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)家族共有 7 个成员: NOX1、NOX2、NOX3、NOX4、NOX5 及

双功能氧化酶(dual oxidase, DUOX)1 和 DUOX2。Hirakawa 等^[1]利用基因芯片在人角质形成细胞中检测到 NOX 家族这 7 个成员的表达。近年的研究显示 DUOX2 在呼吸道、肠道上皮细胞也有较高表达,并把它与这些黏膜部位的免疫防御功能相联系,推测气管上皮细胞 DUOX2 产生的过氧化氢在乳过氧化物酶及硫氰酸盐存在的情况下生成具有抗菌活性的次硫氰酸盐,可能是呼吸道上皮的一种抗菌机制^[2,3]。既往发现,DUOX2 在体外培养的角质

^{*} 国家自然科学基金(No. 81071303)资助

△ 通讯作者, E-mail: jennyxianj@163.com

形成细胞中存在表达。特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种与遗传过敏素质有关的慢性炎症性皮肤病,以多形性皮损伴渗出为表现,患者皮损处易发生继发感染。银屑病是一种慢性复发性炎症性皮肤病,其发病机理包括表皮过度增殖与免疫失调,银屑病患者皮肤屏障功能同样遭受破坏,继发感染却较少。因此,本研究通过免疫组织化学法检测寻常型银屑病患者皮肤、AD 患者皮肤及正常皮肤 DUOX2 表达及分布情况,通过 RT-PCR 法检测寻常型银屑病患者皮肤、AD 患者皮肤及正常皮肤 DUOX2 蛋白及 mRNA 的表达情况并探讨 DUOX2 在皮肤抗感染防御机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 标本与分组

收集四川大学华西医院皮肤科确诊为寻常型银屑病的皮肤标本 23 例,AD 皮肤标本 9 例以及未见病理改变的腋下或包皮的皮肤标本 23 例。排除近 2 周内接受抗生素、糖皮质激素或免疫抑制剂等药物治疗者皮肤标本,排除伴随心、肝、肾功能不全,高血压病或其它系统性疾病者皮肤标本,排除伴随其它炎症性皮肤病或活检附近区域有局部感染灶者皮肤标本。

实验分组:银屑病皮损组 20 例,标本取自寻常型银屑病患者皮损;银屑病非皮损组 20 例,标本取自同一寻常型银屑病患者非皮损区周围外观正常皮肤;AD 皮损组 6 例,标本取自 AD 患者皮损;AD 非皮损组 6 例,标本取自同一 AD 患者非皮损区周围外观正常皮肤;正常皮肤组 20 例。以上标本用于免疫组化法检测 DUOX2 蛋白表达。其余标本分为银屑病皮损组 3 例,AD 皮损组 3 例,正常皮肤组 3 例,用于 RT-PCR 法检测 DUOX2 mRNA 表达。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组织化学染色检测皮肤组织中 DUOX2 蛋白的表达 取大约 0.5 cm² 皮肤组织,以 40 g/L 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,按试剂盒说明操作免疫组化染色:常规脱蜡、水化,PBS 洗 3 min×3 次,30 mL/L 过氧化氢去离子水室温孵育 10 min,PBS 洗 5 min×3 次,浸入 0.01 mol/L 枸橼酸盐(pH6.0)缓冲液,微波修复 10 min,PBS 洗 5 min×2 次,滴加牛血清白蛋白(BSA)封闭液,室温下放置 10 min,滴加 I 抗(1:300 羊抗人 DUOX2 IgG 多克隆抗体)50 μL,4 ℃ 过夜,37 ℃ 复温 1 h,PBS 洗 2 min×3 次,滴加 II 抗(1:100 生物素化兔

抗山羊 IgG)45~50 μL,37 ℃ 孵育 30 min,PBS 洗 2 min×3 次,滴加 III 抗(1:100 辣根酶标记链霉素亲和素 HRP),37 ℃,30 min,PBS 洗 5 min×3 次,DAB 显色,苏木精轻度复染 2 min。梯度乙醇溶液脱水、透明、封片。光学显微镜下以胞浆内呈不同程度棕黄色~黄色颗粒为 DUOX2 抗体染色阳性,细胞核为蓝色。无染色或与背景颜色一致的为染色阴性。取大鼠甲状腺组织切片用 DUOX2 抗体染色作为阳性对照。选取银屑病皮损组织、非皮损区组织、AD 皮损组织、AD 非皮损区组织、正常组织、甲状腺组织切片各 1 张,以 1:300 的 normal goat IgG 替代 I 抗染色作为阴性对照,以 PBS 替代 I 抗染色,作为空白对照。100 倍光镜下,每张切片随机取 3 个视野观察,并用 Image pro plus 6.0 图像软件测量其平均光密度(average optical density, AOD)值,分析 DUOX2 蛋白表达情况。

1.2.2 RT-PCR 法检测皮肤组织中 DUOX2 mRNA 的表达 DUOX2 引物序列:上游引物序列 5'-CCGGCAATCATCTATGGAGT-3',下游引物序列 5'-TTGGATGATGTCAGCCAGC C-3',扩增片断长度 546 bp。GADPH 引物序列:上游引物序列 5'-CAAGGTCATCCATGACAACCTTTG-3',下游引物序列 5'-GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG-3',扩增片断长度 496 bp。引物均由上海英骏公司设计合成。皮肤标本取下后以液氮保存,置冰盒中剪碎,匀浆。参照 Trizol 试剂说明提取总 RNA,逆转录成 cDNA,以 2 μL cDNA 作为模板,上下游引物各 0.5 μL 按下列条件扩增:94 ℃ 10 min,94 ℃ 变性 45 s,55 ℃ 退火 45 s,72 ℃ 延伸 1 min,共 40 个循环,最后 72 ℃ 总延伸 10 min。取 5 μL PCR 产物经 10 g/L 琼脂糖凝胶电泳,电压 110 V,时间 60 min,BIO-RAD 凝胶成像仪紫外模式下拍摄凝胶图片,以 GADPH 作为内参对照,进行电泳条带积分光密度(integrated optical density, IOD)分析,以目的条带与 GADPH 条带的 IOD 比值作为目的基因的相对表达量。

1.3 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验,α=0.05。

2 结果

2.1 免疫组化结果

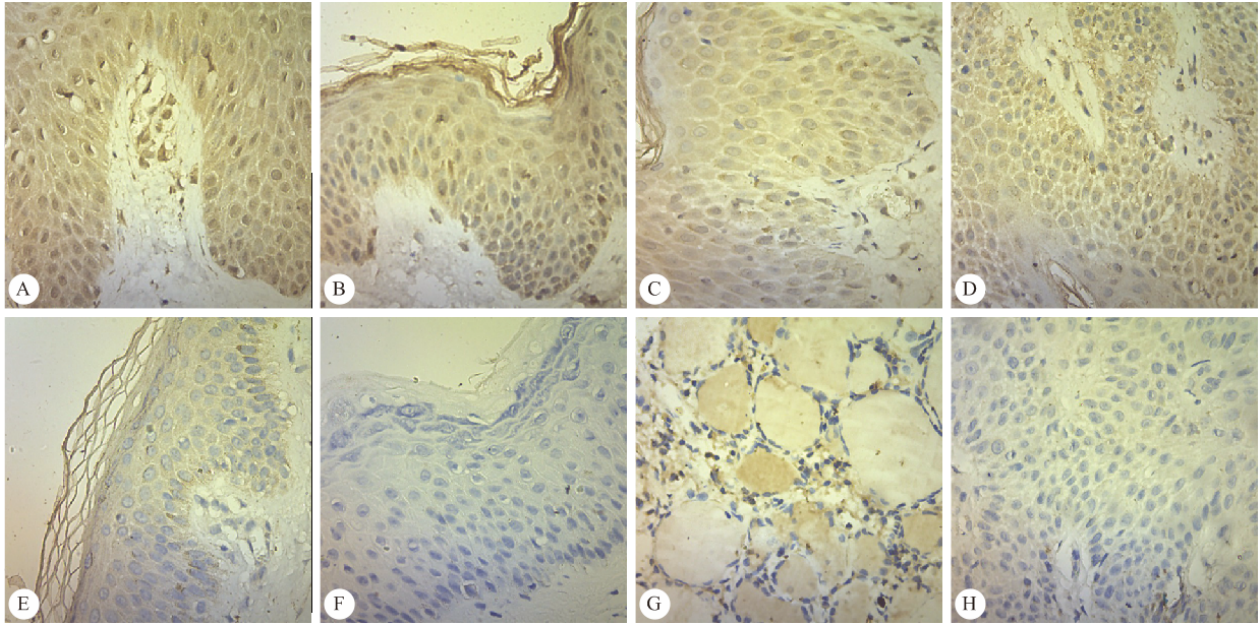
大鼠甲状腺组织中腺泡及细胞浆可见黄色或棕黄色颗粒,阴性对照及空白对照未见 DUOX2 蛋白

阳性染色。

DUOX2 在银屑病皮损组、银屑病非皮损组、AD 皮损组、AD 非皮损组、正常皮肤组皮肤标本中

均有表达,其表达主要分布在表皮基底层、棘层与真皮乳头层。见附图。

免疫组化结果分析(表1)发现银屑病皮损组



附图 DUOX2 蛋白在银屑病皮损(A)、银屑病非皮损(B)、AD 皮损(C)、AD 非皮损(D)、正常皮肤(E)、空白对照(F)、阳性对照(G)、阴性对照(H)中的表达。SP ×400

Fig DUOX2 protein expression in psoriasis lesion (A), psoriasis non-lesion (B), AD lesion (C), AD non-lesion (D), normal skin (E), PBS (F), thyroid gland (G), normal goat IgG (H). SP ×400

AOD 值较银屑病非皮损组增加($P<0.01$),银屑病皮损组较正常皮肤组增加($P<0.01$);AD 皮损组较 AD 非皮损组增加($P<0.01$),AD 皮损组较正常皮肤组增加($P<0.01$);AD 皮损组较银屑病皮损组增加($P<0.01$)。

表 1 各组皮肤组织中 DUOX2 蛋白免疫组化染色 AOD 值($\bar{x}\pm s$)
Table 1 The expression of DUOX2 protein levels in skin tissues by groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	AOD
Psoriasis lesion	20	0.184±0.023
Psoriasis non-lesion	20	0.121±0.028*
AD lesion	6	0.327±0.012*
AD non-lesion	6	0.136±0.018△
Normal skin	20	0.110±0.017*·△

* $P<0.01$, vs. psoriasis lesion group; △ $P<0.01$, vs. AD lesion group

2.2 RT-PCR 结果

2.2.1 总 RNA 鉴定 实验提取的组织总 RNA 用紫外分光光度计检测 OD_{260}/OD_{280} 比值在 1.23~1.87 之间,表明所提 RNA 的纯度较高,DNA 污染物和蛋白质等杂质较少。经凝胶电泳分析,18S、28S 条带清晰,条带亮度比约为 2:1,5S RNA 带不

明显。

2.2.2 RT-PCR 法检测皮肤组织中 DUOX2 mRNA 的表达 银屑病皮损及 AD 皮损标本中均检测到 DUOX2 mRNA 表达,正常皮肤标本中未检测到 DUOX2 mRNA 表达。

银屑病皮损组与 AD 皮损组可检测到 DUOX2 mRNA 表达,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 银屑病皮损组与 AD 皮损组 DUOX2 mRNA 表达量($\bar{x}\pm s$)
Table 2 The expression of DUOX2 mRNA in psoriatic lesion and AD lesion ($\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	IOD(DUOX2)/IOD(GADPH)
Psoriatic lesion	3	0.34±0.086
AD lesion	3	0.72±0.190

3 讨论

近年来,呼吸道、胰腺、腮腺、前列腺及胃肠道上皮等部位组织陆续发现 DUOX 基因表达。已有研究证实 DUOX2 在呼吸道、消化道上皮抗菌屏障中的作用。而皮肤角质形成细胞 NOX 分子研究刚刚起步,目前发现在体外培养的角质形成细胞中

DUOX2 存在表达,但人体皮肤角质形成细胞是否表达 DUOX2 鲜有文献报道,银屑病患者及 AD 患者皮肤是否表达 DUOX2 尚未见文献报道。

本研究中,免疫组化结果显示 DUOX2 在皮肤的表达主要定位于表皮基底层、棘层及真皮乳头处,与角质形成细胞增殖分化活跃部位一致。其中银屑病皮损组表达强于银屑病非皮损组及正常对照组;银屑病非皮损组与正常对照组比较,DUOX2 表达差异无统计学意义。同时,AD 皮损组表达强于 AD 非皮损组及正常对照组;AD 非皮损组与正常对照组比较,DUOX2 表达差异无统计学意义。银屑病及 AD 皮损区域,炎症反应强烈,该结果间接提示参与炎症应答的细胞因子可能可促进 DUOX2 表达。

吞噬细胞的抗菌机制研究显示,细胞呼吸爆发产生的活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)参与细胞杀菌。既往研究表明 Th1 介导的 IFN- γ 可促进 DUOX2 表达,IL-1 α 、IL-1 β 可诱导 DUOX2 mRNA 水平轻度增高^[4-6]。DUOX2 在胃肠道恶性肿瘤中呈高表达,Wu 等^[7]用 IFN- γ 刺激人胰腺癌细胞,DUOX2 表达水平特异性上调,且伴随细胞内 ROS 和细胞外 H₂O₂ 明显升高,提示 DUOX2 表达水平与 ROS 水平呈正相关。因此,我们猜想,DUOX2 可能参与介导信号分子,协同模式识别受体,启动固有免疫,构成皮肤免疫防御屏障。这些尚有待进一步研究证实。

银屑病皮损炎症重但继发感染少见,而 AD 皮损炎症同样重,却大多伴有金黄色葡萄球菌感染,两者差异的原因何在?有研究发现银屑病皮损中可以分离到多种抗菌肽,因此抗菌肽增高成为其皮损炎症重但继发感染少见的解释^[8]。有研究提出,银屑病主要是 Th1 细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 介导的炎症反应,二者单独或联合应用均可刺激抗菌肽的表达,而 AD 主要是 Th2 细胞因子 IL-4、IL-13 介导的炎症,IL-4、IL-13 抑制了 IFN- γ 、TNF- α 诱导的抗菌肽表达,抗菌肽表达受到抑制是 AD 较银屑病易发生细菌感染的原因所在^[9,10]。但最新的研究发现,与银屑病皮损相比,AD 皮损抗菌肽表达的确偏低,但与正常皮肤相比,抗菌肽表达显著升高^[11,12]。那么如果 AD 皮损中抗菌肽表达并不明显降低,是否有其他抗感染机制在其中发生障碍?

银屑病患者发病机理中存在 Th1/Th2 比例失衡,Th1 占主导地位,INF- γ 、IL-1 α 、IL-1 β 等分泌增多,可能刺激 DUOX2 高表达^[4]。AD 主要由 Th2 细胞因子介导,其分化的途径受到干扰使 IgE 抗体

升高,诱导 DUOX1 表达^[4-6]。AD 患者发病机理中 Th2 占主导地位,Th2 细胞因子 IL-4、IL-13 可能刺激 DUOX1 而不是 DUOX2 表达。故我们猜想,DUOX2 的低表达可能是 AD 患者皮损易感染的原因之一。但在本实验中,免疫组化结果显示 AD 皮损组 DUOX2 表达强于银屑病皮损组,似乎与以上观点不符,我们推测导致该结果的原因可能是,虽然 AD 发病机理中可能协同 Th1 诱导刺激少量 DUOX2 表达,造成 DUOX2 低表达,使 AD 皮损易感染,但 AD 皮损感染时的细菌产物可能刺激大量 DUOX2 表达,使其与银屑病皮损组比较,DUOX2 表达反而增高。

本研究中,用 RT-PCR 法在银屑病皮损、AD 皮损均检测到 DUOX2 mRNA 的表达,并且 AD 皮损组与银屑病皮损组比较,DUOX2 mRNA 表达虽有增加,但差异无统计学意义,虽然还需加大样本量进一步证实此结果,但本研究从基因角度检测到了 DUOX2 mRNA 在银屑病皮损及 AD 皮损的表达。在正常皮肤未检测到 DUOX2 mRNA 表达,而免疫组化中显示正常皮肤中存在 DUOX2 蛋白表达,此结果可能是由于采用不同方法学而出现的偏倚,需要通过更多不同实验方法证实。

综上所述,AD 中,除可能协同 Th1 诱导刺激少量 DUOX2 表达外,AD 皮损感染时的细菌产物可能刺激 DUOX2 高表达。AD 患者皮损易感染机制中可能存在 DUOX 表达障碍或其他抗感染机制障碍。DUOX2 在银屑病患者皮损及 AD 患者皮损中可能通过上调表达,参与皮肤抗感染机制,可能是皮肤天然免疫的一种防御反应。DUOX2 可能是参与银屑病及 AD 表皮抗菌免疫防御系统的主要成分,是临床治疗或预防银屑病及 AD 的新方向。

参 考 文 献

- 1 Hirakawa S, Saito R, Ohara H, *et al.* Dual oxidase 1 induced by Th2 cytokines promotes STAT6 phosphorylation via oxidative inactivation of protein tyrosine phosphatase 1B in human epidermal keratinocytes. *J Immunol*, 2011; 186 (8): 4762-4770.
- 2 Moskwa P, Lorentzen D, Excoffon KJ, *et al.* A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 175(2): 174-183.
- 3 Gattas MV, Forteza R, Fragoso MA, *et al.* Oxidative epithelial host defense is regulated by infectious and inflammatory stimuli. *Free Radic Biol Med*, 2009; 47 (10): 1450-1458.

(下转第 746 页)

Ik r 电流, 模拟先天性 LQT2 动物模型; ATX-II 阻滞 IN a⁺ 电流, 模拟先天性 LQT3 动物模型, 其有效性已得到肯定^[9,10]。

本课题成功地建立了 LQT2 模型, 并尝试研究中有效提取物丹参酮 II A 对 LQTS 动作电位的影响。从研究结果来看, 10 mg/mL 丹参酮 II A 明显缩短 LQT2 模型的动作电位 APD₉₀, 同时减少心内膜、心外膜以及中膜心肌细胞的复极差异, 降低跨室壁离散度, 从而降低了恶性心律失常的发生。有研究表明丹参酮可能是通过抑制钙离子通道, 防止 Ca 超载, 从而改善心肌复极的不均一性, 缩短 QT 间期^[11]。这与我们的研究结果基本一致, 从动作电位的二相影响来看, 考虑可能也是通过对钙离子通道的抑制作用明显缩短了动作电位时间。本研究为今后进一步研究该药的有效成分对 LQTS 模型的离子通道作用提供了一定的实验依据。

参 考 文 献

- 1 同纯英, 曾 欣, 许端敏等. 葛根素和复方丹参对不稳定型心绞痛临床疗效及 QT 间期离散度影响的对比研究. 中国中西医结合杂志, 2005; 25(1): 87-88.
- 2 龙志斌, 周元潮. 中药复方改善老年人慢性冠脉缺血的心电学研究. 同济大学学报(医学版), 2001; 22(6): 23-24.
- 3 Idriss SF, Wolf PD. Transmural action potential repolarization

heretogeneity develops postnatally in the rabbit. J Cardiovascular Electrophysiol, 2004; 15(7): 795-801.

- 4 谢 强, 张紫冠, 李卫华等. 胰岛素对家兔右室心肌各层细胞动作电位的影响. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2010; 24(5): 442-445.
- 5 徐长庆, 姜延平, 杨宝峰等. 丹参酮 II A 抑制豚鼠单个心肌细胞 L 型钙电流和缩短动作电位时程效应的相关性分析. 中国药理学通报, 1998; 14(5): 428-431.
- 6 Moss AJ. Long QT syndrome. JAMA, 2003; 289(16): 2041-2044.
- 7 Conrath CE, Ophhof T. Ventricular repolarization: an overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. Prog Biophys Mol Biol, 2006; 92(3): 269-307.
- 8 Yan GX, Wu Y, Liu T, *et al.* Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome. Circulation, 2001; 103(23): 2851-2856.
- 9 Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol, 2000; 35(3): 778-786.
- 10 卢颖如, 胡大一, 李翠兰等. 离体 LQT2 兔心脏模型的研制. 医学研究杂志, 2008; 37(6): 31-35.
- 11 张永慧. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死 QT 间期离散度的影响. 心血管康复医学杂志, 2001; 10(4): 371-372.

(2013-03-11 收稿, 2013-06-20 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 739 页)

- 4 Rada B, Lekstrom K, Damian S, *et al.* The pseudomonas toxin pyocyanin inhibits the dual oxidase-based antimicrobial system as it imposes oxidative stress on airway epithelial cells. J Immunol, 2008; 181(7): 4883-4893.
- 5 Harper RW, Xu C, Eiserich JP, *et al.* Differential regulation of dual NADPH oxidases/peroxidases, Duox1 and Duox2, by Th1 and Th2 cytokines in respiratory tract epithelium. FEBS Lett, 2005; 579(21): 4911-4917.
- 6 Lambeth JD, Kawahara T, Diebold B. Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression. Free Radic Biol Med, 2007; 43(3): 319-331.
- 7 Wu Y, Antony S, Juhasz A, *et al.* Up-regulation and sustained activation of Stat1 are essential for Interferon- γ (IFN- γ)-induced dual oxidase 2 (Duox2) and dual oxidase A2 (DuoxA2) expression in human pancreatic cancer cell lines. J Biol Chem, 2011; 286(14): 12245-12256.
- 8 Schröder JM. Purification of antimicrobial peptides from human

skin. Method Mol Biol, 2010; 618: 15-30.

- 9 Nomura I, Goleva E, Howell MD, *et al.* Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. J Immunol, 2003; 171(6): 3262-3269.
- 10 Geiszt M, Witta J, Baffi J, *et al.* Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense. FASEB J, 2003; 17(11): 1502-1504.
- 11 Harder J, Dressel S, Wittersheim M, *et al.* Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. J Invest Dermatol, 2010; 130(5): 1355-1364.
- 12 Ballardini N, Johansson C, Lilja G, *et al.* Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema. Br J Dermatol, 2009; 161(1): 40-47.

(2013-03-25 收稿, 2013-06-17 修回)

编辑 汤 洁