

镍接触性皮炎的斑贴试验及其组织病理学特征

陆东庆^{1,2}, 王晓鸿^{1*}, 高兴华², 易先平^{1*}, 陈洪铎²

(1. 中山大学附属第五医院皮肤科, *病理科, 广东 珠海 519000; 2. 中国医科大学附属第一医院皮肤科 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 目的 探讨斑贴试验在金属过敏等环境与职业性皮炎中的诊断价值, 了解镍接触性皮炎的组织病理学特征。方法 应用欧洲标准抗原系列斑贴试验检测 110 例疑诊为接触性皮炎患者, 并对 13 例硫酸镍 (5%) 斑贴试验不同时段阳性反应皮肤进行活检。结果 39 例接触性皮炎患者对硫酸镍敏感 (占 35.5%), 其中阳性反应皮肤组织学特征为: 24 h 时表皮轻度海绵变性和灶状空泡变性, 少许嗜酸性粒细胞外渗, 48~72 h 时表皮和真皮炎症达高峰, 主要是 CD45RO⁺T 细胞和 CD68⁺巨噬细胞分布于炎症表皮及真皮血管周围。96 h~5 d 时表皮轻度增生, 不同细胞成分参与修复过程。结论 硫酸镍是引起湿疹皮炎类疾病的主要接触变应原, 镍皮炎病理学改变符合变应性接触性皮炎的特征。

关键词: 接触性皮炎; 硫酸镍; 斑贴试验; 组织病理学

中图分类号: R758.22; O614.813 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)01-0011-03

Patch test in contact dermatitis due to nickel exposure and its histopathological features

LU Dong-qing^{1,2}, WANG Xiao-hong¹, GAO Xing-hua², YI Xian-ping¹, CHEN Hong-duo²

(1. Department of Dermatology, The 5th Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, China; 2. Department of Dermatology, No. 1 Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract Objective To evaluate the diagnostic value of patch test in environmental and occupational dermatitis caused by metal sensitivity and to understand histopathological features of contact dermatitis due to nickel exposure. **Method** Totally, 110 patients with suspected contact dermatitis were patch tested by European standard series of allergens in Zhuhai, Guangdong, China. Biopsies of the positive reaction sites of the skin were performed at varied stages of the patch test with 5% nickel sulfate in 13 of them. **Result** Sensitive reactions to 5% nickel sulfate were found in 39 patients (35.5%) with contact dermatitis. Histopathological studies on the patients with positive reactions showed slight spongiosis and focal vacuolation in the reaction sites of the skin at 24 h after patch test, as well as slight exocytosis of eosinophils. Inflammation in both the epidermis and dermis of the reaction sites reached the peak at 48 h to 72 h, mainly with CD45RO⁺T cells and CD68⁺ macrophages infiltration around epidermis or superficial dermal vessels. Slight acanthosis with a variety of cellular components were involved in the recovery stage at 96 h to 5 d. **Conclusion** Nickel sulfate is the major contact allergen in eczema or dermatitis and histopathological features of nickel dermatitis are similar to common allergic contact dermatitis.

Key words: Contact dermatitis; Nickel sulfate; Patch test; Histopathology

接触性皮炎又称为环境与职业性皮炎, 随着工业经济的高速发展, 广泛应用于工业、国防和人民日常生活中的镍及其化合物已成为引发变应性接触性皮炎 (allergic contact dermatitis, ACD) 最常见的接触变应原之一^[1~3]。我国在镍化合物的毒性和致癌作用及其机制方面的研究已取得一些重要进展^[4], 但对镍及其化合物引起的皮肤损害研究报道较少。斑贴试验是寻找外源性接触变应原的一种特异性方法。为进一步了解镍过敏在广东地区湿疹或皮炎患者中的发生情况, 我们采用欧洲标准抗原系列进行斑贴试验, 并对不同时相硫酸镍阳性反应皮肤进行组织学观察, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象

2002 年 10 月至 2004 年 6 月在珠海中山大学附属第五医院皮肤科门诊确诊或疑诊为接触性皮炎患者 110 例, 年龄 18~65 岁, 平均 35 岁, 其中男 46 例, 女 64 例, 男女比例为 1:1.4。诊断主要依照典型的病史和临床表现^[5]。所有患者在斑试前 2 周及斑试过程中未使用皮质类固醇激素或非激素类抗炎药物。

1.2 斑贴试验方法

1.2.1 试剂 20 种标准抗原系列采用瑞典化学技术诊断公司原装进口的瑞敏TM接触变应原检测盒 (购于北京元康医学实用技术有限责任公司), 斑试 IQ 芯室是由惰性聚乙烯塑料制作而成。

1.2.2 操作方法 将配置好的 20 种测试抗原分别注入到 IQ 芯室内 (约 25 μ l) 并贴于患者的上背部, 密封 48

收稿日期: 2004-08-16 修回日期: 2004-11-27

基金项目: 2003~2005 年珠海市科技计划项目 (编号: 200301032)

作者简介: 陆东庆 (1962-), 女, 主任医师, 硕士生导师, 博士在读, 主要从事接触性皮炎的临床和免疫学研究。

h 后除去斑试物 间隔 20 min 后观察结果。并在斑试后 72、96 h 各观察一次。

1.2.3 结果判定 根据 ICDRG 标准判定结果^[6]。(±): 可疑反应 (仅有轻度红斑); (+): 弱阳反应 (红斑、浸润、少量丘疹); (++) : 强阳反应 (红斑、浸润、丘疹、小水疱); (+++) : 极强阳反应 (红斑、浸润明显, 出现大疱)。

1.3 组织病理学观察

13 例皮肤标本来源于镍过敏患者硫酸镍 (5%) 斑贴试验阳性反应 (+ ~++) 皮肤, 其中 24 h 3 例、48 h 2 例、72 h 4 例、96 h 2 例、5 d 2 例; 另取皮带金属扣引起的脐周镍皮炎 4 例作对照。标本用 10% 中性甲醛液固定脱水, 石蜡包埋, 切片行 HE 染色和免疫组化染色 (SP 法), 显微镜下观察。

2 结果

2.1 斑贴试验阳性率

在 110 例确诊或疑诊为 ACD 患者中, 有 66 例对 1 种或 2 种以上抗原出现阳性反应, 斑贴试验总阳性率为 60.0%。最常见的接触变应原是硫酸镍 (39 例, 35.5%), 其次为重铬酸钾和芳香混合物 (各 11 例, 均占 10.0%)、硫柳汞 (10 例, 9.1%)。39 例硫酸镍阳性反应者中对硫酸镍 1 种抗原阳性者 23 例 (59.0%), 对硫酸镍等 2 种抗原阳性者 11 例 (28.2%), 对硫酸镍等 3 种以上抗原阳性者 5 例 (12.8%)。镍斑贴试验阳性反应多数在 + ~++ 之间, 且反应持续在 96 h ~ 1 周, 最长者持续 2 周后消退。

2.2 职业与接触致敏物

39 例硫酸镍呈阳性反应者中, 男性 14 例, 女性 25 例, 男女比例为 1:1.8, 平均 33 岁。6 例发病与从事的电镀、纺织、制鞋、模具、电工等职业有关, 另有家庭主妇 8 人, 办公室人员 6 人, 收银员 2 人, 医护人员 3 人, 学生 3 人, 其他 11 人。有明确的镍接触史者 19 人 (48.7%), 接触物包括金属眼镜架、耳环、表链或表壳、背包链、牛仔裤扣或皮带金属扣、合金义齿、模具、电镀液等。

2.3 皮损表现及转归

镍过敏者的皮损主要表现为接触部位的急性或亚急性皮炎, 少数呈现泛发的红色苔样丘疹, 有渗出。发生在面部 (13 例)、手掌或手指 (11 例)、脐周 (10 例) 或泛发于四肢或躯干等部位 (5 例)。多数患者在天气湿热或出汗时皮损加重, 避免接触含镍等致敏物后皮损一般在 1 ~ 2 周内痊愈, 泛发者给予小量皮质类固醇后皮损能迅速减退。

2.4 组织病理学特征

13 例硫酸镍阳性反应患者的皮肤组织学特征见表 1。

表 1 硫酸镍 (5%) 斑贴试验不同时相 阳性皮肤的组织病理学特征

标本 时相	例 数	角化 不全	空泡 变性	棘层 肥厚	基底细 胞液化	细胞 外渗	血管周 围浸润	嗜酸 细胞
24 h	3	—	+	—	±	±	±	±
48 h	2	+	+ ~ ++	—	±	+ ~ ++	+ ~ ++	±
72 h	4	+ ~ ++	+ ~ ++	—	+ ~ ++	+ ~ ++	+ ~ ++	+
96 h	2	++	+ ~ ++	+ ~ ++	±	+ ~ ++	+ ~ ++	—
5 d	2	++	—	+ ~ ++	±	—	+ ~ ++	+
脐周炎	4	++	—	+ ~ ++	—	—	++	±

注: — 未见 ± 偶见, + 少数, ++ 中等, +++ 多数

表皮改变: 24 h 轻度海绵变性和灶状空泡变性, 少许嗜酸性粒细胞外渗, 毛囊或汗孔处表皮改变较早出现。48 ~ 72 h 基底层细胞灶状液化变性, 海绵变性达高峰, 其周围出现小脓疡、水疱或大疱, 嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞外渗, 角质层出现角化不全。96 h ~ 5 d 海绵变性和表皮内水疱逐渐减轻, 细胞外渗以表皮中层为主。5 d 棘层细胞增加, 上皮脚下延。

真皮改变: 24 h 真皮乳头血管轻度扩张, 血管周围组织水肿, 无细胞浸润或有少许嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或单一核细胞浸润。48 ~ 72 h 炎症达高峰, 真皮乳头层水肿, 血管腔内有粉红均染的血浆渗出, 血管周围较多淋巴细胞或单一核细胞以及少数嗜酸性粒细胞浸润。皮肤附属器周围炎症反应较明显。96 h ~ 5 d 真皮浅层毛细血管扩张, 红细胞外溢, 真皮乳头及血管周围多种不同细胞成斑片状细胞浸润。免疫组化显示 CD45RO⁺ T 细胞和 CD68⁺ 巨噬细胞分布于炎症表皮及真皮血管周围。

脐周镍皮炎组织病理与 5 d 相似, 呈亚急性或慢性皮炎改变。

3 讨论

镍接触性皮炎 (简称镍皮炎) 是由含镍的金属合金或电镀物品引起的过敏性皮肤疾病, 镍金属与汗液缓慢形成二价的镍离子才能引起接触性皮炎, 且只有在镍敏感个体皮肤长期接触镍的情况下才可以发生^[7]。镍皮炎及镍引起的脐周皮炎国内已有临床报告^[8,9], 其皮损形态大致分为两型: 一是急性红斑渗出性皮炎, 二是慢性、亚急性皮炎或二者交替过程。有些慢性手部皮炎或泛发性对称性湿疹通常也与镍过敏有关^[10]。摄入含高浓度镍的食物也会引起湿疹或伴有胃肠道症状的荨麻疹复发^[11]。镍过敏的机制目前尚不清楚, 可能是由机体免疫系统对镍离子的免疫应答而引起的。

我们对广东珠海地区接触性皮炎患者的斑贴试验分析表明, 硫酸镍是最常见的接触变应原, 其斑贴试验阳性率达 35.5%, 明显高于北京^[2, 12]、南京^[6]、沈阳^[13]等地区 (14.0%~23.2%)。本组中约半数镍敏感患者在珠海生活 1 年后出现皮炎症状, 而既往接触同样含镍物品后并未出现过皮肤损害, 更证明了镍皮炎易在湿热环境中因长期接触含镍物品, 且在体液或汗液作用下金属离子被激活而导致缓慢发病。本组镍皮炎患者大多因日常接触电镀物品而发病, 少数与职业环境有关。目前镍过敏与手湿疹相关性的研究尚有争议。李林峰报告^[14]手湿疹斑贴试验总阳性率为 46.7%, 其中对镍过敏者占 9.6%, 故对所有慢性手部湿疹进行斑贴试验寻找可能的发病原因是值得提倡的。除了传统的皮肤耳穿刺外, 目前流行的大多数金属制品如珠宝首饰以及含镍化合物的日常生活用品是镍暴露的主要危险因素^[7], 手湿疹或汗疱疹患者对硫酸镍呈阳性反应者也与体内合金义齿及含镍物质有关, 故提醒人们长期接触金属类物品时应注意对其安全性的防护, 必要时先行斑贴试验排除金属过敏的可能。

金属镍引起皮肤的改变是过敏还是毒性刺激反应至今尚有争议。以往对接触性皮炎的组织学资料多数是通过大鼠或小鼠实验而获得, 而在病理条件下取材会受到一定限制, 因而国内尚缺乏系统的镍过敏或毒性的皮肤病理学资料。本研究对 13 例镍皮炎患者不同时相硫酸镍阳性反应的组织病理观察结果表明, 镍皮炎病理学符合变应性接触性皮炎的特征。斑贴试验 24 h 时主要以表皮海绵变性为主, 48~72 h 表皮和真皮炎症达高峰, 变性表皮处细胞外渗, CD45RO⁺T 细胞和 CD68⁺巨噬细胞分布于炎症表皮及真皮血管周围, 并可见散在少数嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞。96 h~5 d 表皮棘层细胞增厚, CD68⁺巨噬细胞逐渐减少。由此可见, 多种细胞成分参

与硫酸镍诱导的皮肤致敏过程, 表皮角质形成细胞和巨噬细胞很可能在其中具有重要的免疫作用。进一步了解镍过敏的发病机制, 对预防和治疗变应性接触性皮炎均有重要的经济和社会意义。

参考文献:

- [1] 陆东庆, 王雅坤, 陈洪铎, 等. 镍、钴、铬、汞变应性超敏反应 (附 180 例斑贴试验结果分析) [J]. 中国皮肤性病学杂志, 1997, 11 (2): 83.
- [2] 刘玲玲, 高嵩, 朱学骏. 906 例皮炎湿疹类皮肤病斑贴试验结果分析及抗原阳性率变化 [J]. 中华皮肤科杂志, 1999, 32 (4): 256.
- [3] 叶筱燕. 海南地区 113 例皮炎湿疹斑贴试验结果分析 [J]. 中国热带医学, 2002, 2: 173.
- [4] 刚葆琪, 庄志雄. 我国镍毒理学研究进展 [J]. 卫生毒理学杂志, 2000, 14 (3): 129-134.
- [5] 李林峰. 接触性皮炎与皮肤变态反应 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003. 155.
- [6] 范卫新, 赵辨. 关于接触性皮炎斑贴试验标准抗原的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 1991, 24: 150-153.
- [7] Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis [J]. Contact Dermatitis, 1998, 39 (5): 213-221.
- [8] 赵敏, 王春炜, 王璞山. 镍皮炎 53 例分析 [J]. 宁夏医学杂志, 1999, 21 (3): 182.
- [9] 王予平, 张守民, 李彦, 等. 皮带扣致脐周接触性皮炎 46 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2000, 14 (6): 389.
- [10] Christensen OB. Prognosis in nickel allergy and hand eczema [J]. Contact Dermatitis, 1982, 8 (1): 7-15.
- [11] Anderasi M, Di Giocchino M, Sabbioni E, et al. Serum and urine nickel in nickel-sensitized women: effects of oral challenge with the metal [J]. Contact Dermatitis, 1998, 38 (1): 5-8.
- [12] Zhang XM, Niklasson B, Li SY. Patch test in cases of eczema and dermatitis in Beijing, China [J]. Contact Dermatitis, 1991, 25 (4): 224-229.
- [13] 陆东庆, 王雅坤, 陈洪铎, 等. 沈阳地区 150 例接触性皮炎及湿疹患者斑贴试验分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 1996, 4: 207-208.
- [14] Li IF, Wang J. Contact hypersensitivity in hand dermatitis [J]. Contact Dermatitis, 2002, 47 (4): 206-209.

(上接第 10 页)

- [2] David M, Vigushin, Simak Ali, et al. Trichostatin A is a histone deacetylase inhibitor with potent Antitumor activity against breast cancer in vivo [J]. Clinical Cancer Research, 2001, 7: 971-976.
- [3] Clara Nervi, Ugo Borello, Francesco Fazi, et al. Inhibition of histone deacetylase activity by trichostatin A modulates gene expression during mouse embryogenesis without apparent toxicity [J]. Cancer Research, 2001, 61: 1247-1249.
- [4] 梁国栋. 最新分子生物学实验技术 [M]. 北京: 科学出版社, 2001. 1-4.
- [5] Lin J K, Jin-shiau S Y. Mechanisms of cancer chemoprevention by trichostatin

A [J]. Proc Natl Sci Coun POC (B), 2001, 25 (2): 59-66.

- [6] Sawa H, Murakami H, Ohshima Y, et al. Histone deacetylase inhibitors such as sodium butyrate and trichostatin A induce apoptosis through an increase of the Bcl-2-related protein bad [J]. Brain Tumor Pathol, 2001, 18: 109-114.
- [7] Park WH, Jung CW, Park JO, et al. Trichostatin inhibits the growth of ACHN renal cell carcinoma cells via cell cycle arrest in association with P27 or apoptosis [J]. Int J Oncol, 2003, 22: 1129-1134.
- [8] MacLachlan T K, El-deiry W S. Apoptotic threshold is lowered by p53 transactivation of caspase 6 [J]. PANS, 2002, 99 (14): 9492-9497.
- [9] Cowling V, Downward J. caspase 6 is the direct activator of caspase 8 in the cytochrome c-induced apoptosis pathway: absolute requirement for removal of caspase 6 prodomain [J]. Cell Death Differ, 2002, 9 (10): 1046-1050.