

三氯乙烯及其代谢产物的豚鼠皮肤致敏作用研究

赵娜, 宋向荣, 李宏玲, 刘莉莉, 黄永顺, 王海兰

(广东省职业病防治院, 广东 广州 510300)

摘要: 目的 研究三氯乙烯 (TCE) 及其代谢产物三氯乙酸 (TCA)、三氯乙醇 (TCOH) 对豚鼠皮肤致敏作用。方法 选用体重 250 ~ 300 g SPF 级白化 Hartley 豚鼠, 雌雄各半, 按 OECD 豚鼠最大值实验法, 用 TCE、TCOH、TCA 分别对豚鼠进行皮内注射和涂皮结合法致敏, 并设空白对照组及阳性对照组 (二硝基氯苯, DNCB), 观察各组动物皮肤的红斑和水肿等情况, 计算致敏率。在终末激发 24 h 后用乙醚麻醉动物后处死, 取涂抹部位及邻近皮肤进行病理学检查。结果 TCE、TCOH、TCA 致敏率分别为 80%、35%、0%, TCE 致敏阳性组豚鼠皮肤可见中度弥漫的红斑、轻度水肿; TCOH 致敏阳性组豚鼠皮肤可见散在或小块红斑。病理检查显示 TCE 致敏阳性组豚鼠表皮棘细胞层明显增厚, 真皮乳头层及网织层可见淋巴细胞、嗜酸性粒细胞弥散或聚集性浸润及毛细血管轻度充血; TCOH 致敏阳性组豚鼠表皮棘细胞层轻度增厚, 真皮乳头层及网织层嗜酸性粒细胞弥散或聚集性浸润, 夹杂少量淋巴细胞。结论 TCE、TCOE 可使豚鼠皮肤发生过敏性改变, TCE 是强致敏物, TCOH 为中度致敏物, TCA 未见致敏作用。

关键词: 三氯乙烯 (TCE); 三氯乙醇 (TCOH); 三氯乙酸 (TCA); 皮肤致敏试验

中图分类号: R135.7 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0332-05 DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.05.004

Study on skin sensitization effect of trichloroethylene and its metabolites in Guinea pig

ZHAO Na, SONG Xiang-rong, LI Hong-ling, LIU Li-li, HUANG Yong-shun, WANG Hai-lan

(Guangdong Provincial Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Guangzhou 510300, China)

Abstract: **Objective** To study the skin sensitization effect of trichloroethylene (TEC) and its metabolites such as trichloroacetic acid (TCA) and trichloroethanol (TCOH) in Guinea pigs. **Methods** SPF albino Guinea pigs (250—300 g, half male and half female) were randomly divided into TCE group, TCOH group, TCA group, positive control group and control groups. A modified Guinea pig maximization test (GPMT) combining intracutaneous injection with skin; innunction was used in the study. Observe the allergic situation of skin such as edema, erythema etc., then calculate the sensitization rate and the animals were executed at 24 h after the last sensitization, the abnormal and normal skin of innunction area were given pathology examination. **Results** The results showed that the sensitization rates of TCE, TCOH and TCA were 80%, 35% and 0% respectively. The pathological examination found that there were some diffuse erythema and mild edema in TCE sensitized Guinea pigs, while in TCOH group, only some iscrete erythema could be seen in sensitized group; pathological examination showed that in TCE group the principal manifestations were obvious sickness of prickle cell layer of epidermis, infiltration of lymphocytes and eosinophils in papillary layer and reticular layer of dermis, and there were mild sickness of prickle cell layer, and some eosinophils infiltration in papillary layer and reticular layer in TCOH group. **Conclusion** The study suggested that TCE and TCOH may induce the allergic changes on skin of Guinea pig, TCE seems to be a strong allergen, TCOH should be a moderate allergen, while TCA has not been found any sensitization effect in the study.

Key words: trichloroethylene (TCE); trichloroethanol (TCOH); trichloroacetic acid (TCA); skin sensitization test

有机溶剂三氯乙烯 (trichloroethylene, TCE) 作为金属部件和电子元件的清洗剂、溶剂和化工原料已有一百多年的使用历史。国内自李岳恒首次报道 5 例病人开始, 迄今仅广东省的发病人数已超过 400 例^[1], 而且不断有新病例出现。随着 TCE 使用范围的扩大, 近年来国内其他省份也有发生^[2], 总发病人数呈逐年上升趋势, 范围由沿海向内陆逐渐扩展,

已成为我国的严重职业危害之一。经过对现有病例的总结和研究, 我国 2006 年制定了此病的诊断标准并将其正式命名为“职业性三氯乙烯药疹样皮炎 (occupational medicamentosa-like dermatitis due to trichloroethylene, OMDT)”^[3]。OMDT 的发生与接触浓度无明显剂量关系, 即使接触较低浓度的 TCE 仍能引起发病, 根据现场劳动卫生学调查和临床表现, 推测 OMDT 为 TCE 或其代谢产物所致的过敏性接触性皮炎^[4,5], 该病与机体异常的免疫应答过程有关, 但具体致敏原和发病机制尚不清楚。本研究建立了 TCE 及其代谢产物 (TCOH、TCA) 致皮肤过敏的豚鼠模型, 研究 TCE 及其代谢产物的致敏情况以及动物致

收稿日期: 2014-02-24; 修回日期: 2014-07-08

基金项目: 广东省科技计划项目 (2010B050700026); 广东省职业病防治重点实验室 (2012A061400007)

作者简介: 赵娜 (1981—), 女, 在读博士, 主要从事免疫毒理研究。

通讯作者: 王海兰, 主任技师, E-mail: wanghl@gdoh.org。

敏后皮肤表现,为探索职业性三氯乙烯药疹样皮炎致敏原及 OMDT 的发病机制提供线索和理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物及饲养环境

无特定病原体 (SPF) 级健康白化豚鼠 (Hartley 种系) 由广东省医学实验动物中心提供,合格证号粤监证字 2008A027 号,体重 250 ~ 300 g; 雌性动物进入实验时未有生育或怀孕经历,实验开始时动物体重差异不超过平均体重的 20%; 环境条件满足中华人民共和国国家标准《实验动物环境及设施》(GB14925—2010) 的要求,温度 20 ~ 25℃,湿度 40% ~ 70%,工作照度 150 ~ 300Lx (明暗交替时间 12 h),噪音在 60 dB 以下。动物自由采食和饮水,采用 SPF 级豚鼠专用饲料喂养,该饲料已人为添加维生素 C。本研究经广东省职业病防治院动物伦理委员会批准。

1.2 材料

TCE、TCA、橄榄油、弗氏完全佐剂 (FCA) 均购自美国 Sigma 公司。TCOH 购自美国 Fluka 公司。2,4-二硝基氯苯 (DNCB) 购自日本东京化成工业株式会社。十二烷基硫酸钠购自广州南方化玻公司。定性滤纸、玻璃纸和无刺激透气胶布购自美国 3M 公司。HE 染色剂购自北京蓝博特生物技术有限公司。

1.3 豚鼠致敏模型建立

按《OECD Guideline for testing of chemicals》(No. 406) 皮肤变态反应实验豚鼠最大值法进行试验。豚鼠购入在本实验室观察 1 周后,选择健康动物随机分组。实验设 8 个组,分别为 TCE 实验组 (20 只)、TCE 对照组 (10 只)、TCA 实验组 (20 只)、TCA 对照组 (10 只)、TCOH 实验组 (20 只)、TCOH 对照组 (10 只)、阳性对照 DNCB 组 (10 只)、空白组 (6 只),每组豚鼠雌雄各半。按比例配制体积分数为 5%、20%、10% 的 TCE 分别用于 TCE 实验组皮内注射、诱导和激发;按比例配制质量分数为 0.25%、5%、2.5% 的 TCA 分别用于 TCA 实验组皮内注射、诱导和激发;按比例配制体积分数为 1.25%、20%、10% 的 TCOH,分别用于 TCOH 组皮内注射、诱导和激发。

用电动剃刀去除豚鼠背部毛,约为 4 cm × 6 cm,从头部向尾部依次共设 L1、R1、L2、R2、L3、R3 共 3 对 6 个点,各点间距 1.5 cm,各对间距 3 cm。实验组 L1、R1 注射 0.1 ml FCA, L2、R2 分别注射 0.1 ml TCE、TCOH 和 TCA 受试物, L3、R3 注射 0.1 ml FCA 与受试物的等量混合物 (超声使其充分乳

化)。TCE、TCOH 对照组 L2、R2 分别注射 0.1 ml TCE、TCOH 和 TCA 橄榄油, TCA 对照组 L2、R2 注射 0.1 ml 生理盐水,阳性对照组注射 0.1% DNCB。第 6 天,在注射部位涂抹 10% 十二烷基硫酸钠。第 7 天,豚鼠躯干部脱毛,将涂有 0.5 ml 受试物的 2 cm × 4 cm 滤纸片敷贴在上述再次去毛的注射部位,然后用两层纱布,一层玻璃纸覆盖,无刺激胶布封闭固定 48 h 进行涂皮诱导;3 个实验组相应地涂抹 TCE、TCOH 和 TCA 诱导物, TCE、TCOH 对照组涂抹橄榄油, TCA 对照组涂抹生理盐水,阳性对照组涂抹 1% DNCB。第 21 天,豚鼠躯干部再次脱毛,将涂有 0.5 ml 受试物的 2 cm × 2 cm 滤纸片敷贴在去毛区,然后用两层纱布,一层玻璃纸覆盖,无刺激胶布封闭固定 24 h 进行初次激发;3 个实验组相应地涂抹 TCE、TCOH 和 TCA 激发受试物,对照组动物作同样处理,阳性对照组涂抹 0.5% DNCB。祛斑贴 24 h 后用温生理盐水清洗,观察皮肤反应,拍照记录。初次激发结果可疑的动物于一周后进行再次激发,方法同初次激发。

1.4 致敏率

按《OECD Guideline for testing of chemicals》标准进行评分 (见表 1)。于末次激发 24 h 后观察和判断豚鼠致敏反应结果,当受试动物皮肤反应积分不小于 1 时,应判为皮肤致敏反应阳性。同时注意观察豚鼠是否有哮喘、站立不稳或休克等全身过敏反应。各组皮肤红斑或水肿 (不论程度轻重) 的动物数除以动物总数,求出致敏率。

表 1 皮肤致敏反应实验评分标准

皮肤反应	评分
无反应	0
散在或小块红斑	1
中度弥漫的红斑、轻度水肿	2
严重的红斑、水肿	3

1.5 皮肤病理学检查

在终末激发 24 h 后乙醚麻醉动物,将动物处死后取下涂抹部位及邻近皮肤组织,浸泡于 10% 的福尔马林中固定,经脱水、石蜡包埋。组织蜡片在切片机下连续切片,厚度为 3 μm,进行 HE 染色,光学显微镜下观察组织形态。

2 结果

2.1 皮肤致敏反应评分结果及致敏率

在本次实验中,除 TCOH 对照组死亡 1 只雄性豚鼠外,其余所有动物均存活到试验结束。空白对照组、3 种受试物对照组及 TCA 实验组均未见红斑或水肿。其余各组致敏率 DNCB 组 (阳性对照组) 为

100%；TCE 为 80%，为强度致敏物；TCOH 为 35%，为中度致敏物，见表 2。

表 2 各受试物豚鼠皮肤致敏评分及致敏率

组别	动物数 (n)	各积分动物数				致敏率 (%)
		评分 0	评分 1	评分 2	评分 3	
TCE 实验组	20	4	10	6	0	80
TCOH 实验组	20	13	7	0	0	35
TCA 实验组	20	20	0	0	0	0
DNCB 组	10	0	0	8	2	100

2.2 皮肤致敏表现

空白对照组、TCE 对照组（TCA、TCOH 对照组豚鼠皮肤表现同 TCE 对照组）及 TCE 致敏阴性组（TCA、TCOH 致敏阴性组豚鼠皮肤表现同 TCE 致敏阴性组）豚鼠皮肤未见异常；DNCB 组豚鼠皮肤出现严重的红斑、水肿、表皮轻微破溃；TCE 致敏阳性组豚鼠皮肤可见中度弥漫的红斑、轻度水肿；TCOH 致敏阳性组豚鼠皮肤可见散在或小块红斑，见图 1（封三）。

2.3 皮肤组织病理学改变

空白对照组、TCE 对照组豚鼠皮肤及附件未见明显异常（TCA、TCOH 对照组皮肤病理切片表现同 TCE 对照组）。DNCB 组动物表皮棘细胞层轻度增厚，真皮层内可见较多的毛细血管充血及出血；真皮乳头层及网织层可见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞弥漫性浸润。与 TCE 致敏阴性组比较（表皮棘细胞为 2~4 层细胞，厚度 40~57 μm ），TCE 致敏阳性组豚鼠表皮棘细胞层明显增厚（6~10 层细胞，厚度 200~300 μm ）；真皮乳头层及网织层可见淋巴细胞、嗜酸性粒细胞弥散或聚集性浸润及毛细血管轻度充血。TCOH 致敏阳性组表皮棘细胞层轻度增厚，乳头层及网织层嗜酸性粒细胞聚集或散在性浸润，夹杂少量淋巴细胞。见图 2（封三）。

3 讨论

OMDT 发病机制复杂，目前普遍认为其属于迟发型超敏反应。TCE 作为一种小分子化学物，其本身是否作为一种特异性半抗原还是其代谢产物诱发了药疹性皮炎，目前尚无定论。目前国内外对于 TCE 药疹性皮炎特异性半抗原的相关研究结果不一。Conde-Salazar^[6]等报道 1 例接触三氯乙烯的角层下脓疱和红斑患者痊愈后，5% TCE 贴试验阳性（同期 20 例对照为阴性），以 500 mg/m^3 浓度 TCE 吸入，也能引起皮损的复发。Nakajima 等^[7]对 1 例接触 TCE 两周后发生剥脱性皮炎的男性患者于治愈出院 4 个月后用 TCE 及其代谢产物进行斑贴，结果 10% 和 25% 的

TCE 橄榄油液呈阳性，0.005%、0.05%、5% 的 TCOH 水溶液呈强阳性，5% TCE 橄榄油液及 5% TCA 水溶液呈阴性；同期 10 例对照组均呈阴性反应。Chittasobhaktra 等^[8]报道 1 例接触 TCE 后发生肝炎与泛发性皮炎的女性患者对 50% TCE 溶液斑贴试验呈阳性反应。Hideaki 等^[9]报道了 1 例男性病例，0.005%、0.05%、5% 的 TCOH，5% TCA 和 5%、10%、15% 的水合氯醛（chloral hydrate, CH）斑贴试验呈阳性反应。人群斑贴试验由于样本量小、方法不统一、结果不完全一致等原因，尚不能充分证实 OMDT 的致敏原，故我们采用动物实验来寻找致敏原。

豚鼠最大值试验（GPMT）是国际上评价化学物引起皮肤致敏作用的经典方法，在我国已列入国家标准。本研究采用 GPMT 试验，通过皮内注射和涂皮染毒使豚鼠致敏，肉眼观察到 TCE、TCOH 实验组豚鼠背部皮肤出现红斑和水肿的皮肤损害；同时，病理组织学发现 TCE、TCOH 致敏阳性组豚鼠皮肤均出现明显的炎症改变，表现为表皮棘细胞层增厚，真皮乳头层及网织层嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。本研究结果显示，TCE 的致敏率 80%，为强致敏物；TCOH 致敏率 35%，为中度致敏物。TCE、TCOH 对人致敏情况与我们的动物实验结果相似，推测 TCE、TCOH 为 OMDT 的特异性半抗原。

TCE 诱导过敏反应过程中具体的分子事件如全抗原的形成、T 淋巴细胞对抗原不同部位的识别等还不清楚。Halmes 等^[10]在 TCE 染毒大鼠的肝脏和血浆中检测到 TCE 代谢产物与蛋白质形成的加合物，相对分子质量约为 5×10^4 ，但蛋白质的类型、形成加合物的分子生物学意义以及这种加合物是否会作为免疫原性物质引发了皮肤过敏反应等还有待进一步的研究。同时，动物与人之间种属差异性是否导致对 TCE 及其代谢产物敏感性不同，也有待进一步研究。

参考文献：

- [1] 黄永顺, 黄汉林. 职业性三氯乙烯药疹样皮炎免疫损伤研究进展 [J]. 中国职业医学, 2010, 37 (2): 157-159, 162.
- [2] 徐辉, 冷静, 沈彤, 等. 我国职业性三氯乙烯药疹样皮炎研究进展 [J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24 (3): 196-199.
- [3] GBZ185—2006, 职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准 [S].
- [4] 李来玉, 黄汉林, 何家禧, 等. 广东 150 例职业性三氯乙烯药疹样皮炎病例的职业流行病学调查 [J]. 中国职业医学, 2006, 33 (5): 333-336.
- [5] Kamijima M, Wang H, Huang H, et al. Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis [J]. J Occup Health, 2008, 50 (4): 328-338.

（下转第 392 页）

- Wiley&Sons, Inc. New York, 2001.
- [4] Kim Y, Jung K, Hwang T, *et al.* Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane [J]. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1996, 22 (5): 387-391.
- [5] Barnsley, Grenby T H, Young L. The metabolism of 1-and 2-bromopropane in rats [J]. *Biochem J*, 1996, 100: 282-288.
- [6] Carner C, Sumner S, Davis J, *et al.* Metabolism and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 215 (1): 23-26.
- [7] Wang H, Ichihara G, Ito H, *et al.* Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane [J]. *Neurotoxicology*, 2003, 24: 199-206.
- [8] Yuan J, Yankner B A. Apoptosis in the nervous system [J]. *Nature*, 2000, 407 (6805): 802-809.
- [9] Lenardo M J, Baltimore D. NF-kappaB: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific-gene control [J]. *Cell*, 1989, 58 (2): 227-229.
- [10] Yoshida Y, Liu J Q, Nakano Y, *et al.* 1-BP inhibits NF-kappaB activity and Bcl-xL expression in astrocytes in vitro and reduces Bcl-xL expression in the brains of rats in vivo [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28: 381-386.
- [11] Wang H, Ichihara G, Ito H, *et al.* Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days [J]. *Toxicological Sciences*, 2002, 67 (1): 114-120.
- [12] 宋向荣, 王海兰, 黄芬, 等. 1-BP 吸入对大鼠脑皮质神经丝蛋白表达的影响 [J]. *中国职业医学*, 2009, 36 (1): 1-4.
- [13] Ichihara G, Kiton J, Yu X. 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 55 (1): 116-123.
- [14] Yu X, Ichihara G, Kiton J, *et al.* Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chloro-fluorocarbons [J]. *J Occup Health*, 1998, 40: 234-235.
- [15] Makoto Samukawa, Gaku Ichihara, Nobuyuki Oka, *et al.* A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172 (16): 1257-1260.
- [16] Sclar G. Encephalomyeloradiculoneuropathy following exposure to all industrial solvent [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1999, 101 (3): 199-202.
- [17] Ichihara G, Miller J K, Ziolkowska A, *et al.* Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane [J]. *Journal of Occupational Health*, 2002, 44 (1): 1-7.
- [18] Majersik J J, Caravati E M, Steffens J D. Severe neurotoxicity associated with exposure to solvent 1-bromopropane (*n*-propyl bromide) [J]. *Clin Toxicol*, 2007, 45: 270-276.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic illness associated with occupational exposure to the solvent 1-bromopropane New Jersey and Pennsylvania, 2007—2008 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008, 57: 1300-1302.
- [20] ICF Consulting Group, 1998. Acceptable industrial exposure limit for *n*-propyl-bromide [EB/OL]. : ICF Incorporated, Washington, DC. EPA Contract No. 68-D5-0147, Work assignment 2-09, Task 3, 2009-10-31:
- [21] U. S. EPA. Final and Proposed Regulations for *n*-propyl bromide [R]. [EPA-HQ-OAR-2002-0064]. 2007.
- [22] Ichihara G, Yu X, Kiton J, *et al.* Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 54: 416-423.
- [23] 蒋柳权, 宋向荣, 黄丽荣, 等. 1-溴丙烷对大鼠坐骨神经影响 [J]. *中国职业医学*, 2013, 40 (3): 186-189.
- [24] Ichihara G, Li W H, Shibata E. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (13): 1319-1325.
- [25] 李卫华, 周志俊, 王强毅, 等. 职业接触 1-溴丙烷对女工神经系统和血液及生化学的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28 (5): 339-344.
- [26] B Hymer C, Cheever K L, Marlow K L, *et al.* Development of an HPLC-MS procedure for the quantification of *N*-acetyl-S- (*n*-propyl) -L-cysteine, the major urinary metabolite of 1-bromopropane in human urine [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877 (8-9): 827-832.
- [27] Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, *et al.* Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion [J]. *Biomarkers*, 2001, 6 (5): 303-312.
- [28] Ichihara G, Li W H, Ding X C, *et al.* A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane [J]. *Am J Ind Med*, 2004, 45 (1): 63-75.

(上接第 334 页)

- [6] Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero L V, *et al.* Subcorneal pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene [J]. *Contact Dermatitis*, 1983, 9 (3): 235-237.
- [7] Nakajima Tamie, Wang Rui-Sheng, Eivor Elovaara, *et al.* A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat livers [J]. *Biochemical Pharmacology*, 1992, 43 (2): 251-257.
- [8] Chittasobhaktra T, Wannanukul W, Wattannakrai P, *et al.* Fever, skin rash, jaundice and lymphadenopathy after trichloroethylene exposure: a case report [J]. *J Med Assoc Thai*, 1997, 80 (Suppl 1): s144-148.
- [9] Hideaki W, Mikiko T, Michihiro K *et al.* Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation [J]. *dermatology* 2010 221 (1): 17-22.
- [10] Halmes N C, Perkins E J, McMillan D C, *et al.* Detection of trichloroethylene protein adducts in rat liver and plasma [J]. *Toxicol Lett*, 1997, 92 (3): 187-194.

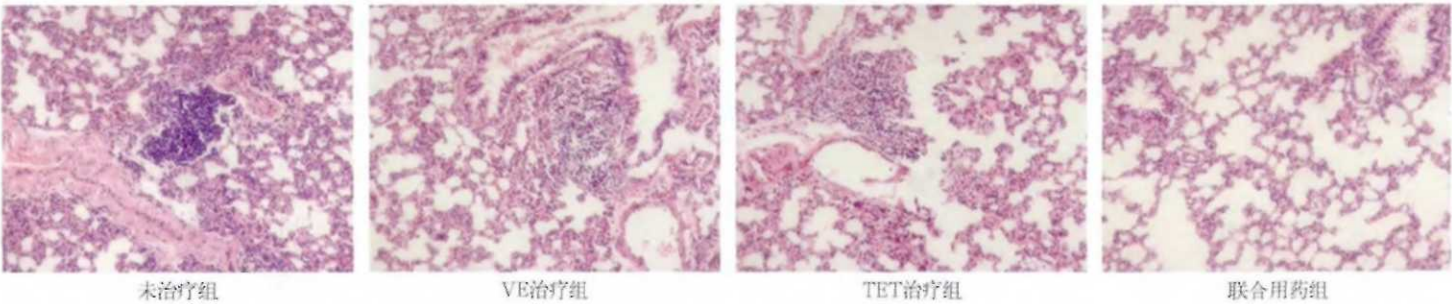


图1 各组大鼠染毒14d肺组织炎性细胞浸润情况 (HE, ×50)

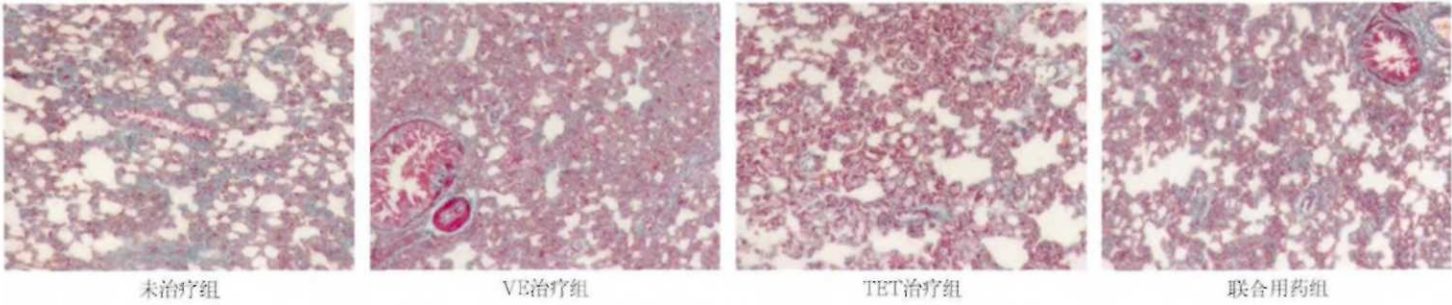


图2 各组大鼠染毒14d肺组织增生情况 (Masson, ×50)

三氯乙烯及其代谢产物的豚鼠皮肤致敏作用研究 (正文见332~334页)



图1 各组豚鼠皮肤致敏表现

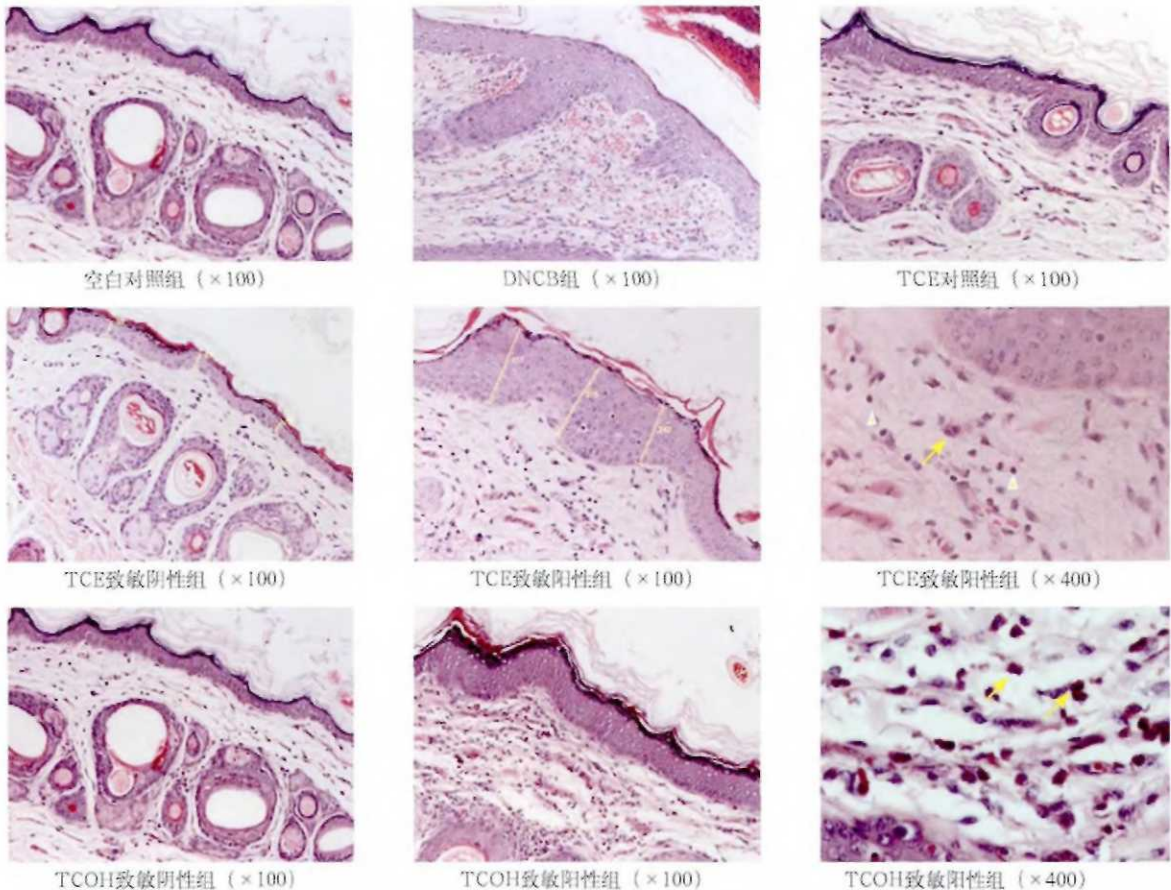


图2 各组豚鼠皮肤病理学改变 (HE染色)