

## • 临床实践 •

## 砷中毒引起砷角化导致皮肤癌 3 例临床分析

## Analysis on three cases of skin cancer caused by arsenic poisoning

陈晓文, 李侠, 白金, 冯娜, 宋占帅

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250002)

**摘要:** 报道 2 例患“银屑病”和 1 例患“肾炎”长期口服中药偏方(含有雄黄)引起的砷角化病。患者临床表现相似,均为掌趾部位的点状角化,皮肤变黑,色素沉着斑片上可见“雨滴”样色素脱失,后出现皮肤溃烂,长期不愈,最终导致皮肤癌变。

**关键词:** 砷中毒; 砷角化; 皮肤癌

**中图分类号:** R135.7 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1002-221X(2014)05-0339-02

**DOI:**10.13631/j.cnki.zgggyx.2014.05.006

## 1 病例介绍

**【病例 1】** 男, 39 岁, 因全身皮肤色素沉着伴皮肤过度角化 1 年 6 个月于 2012 年 2 月入院。既往罹患“银屑病”30 余年。患者 2010 年 4 月至 2011 年 10 月服用中药偏方胶囊, 每次 1 粒, 每日 3 次, 胶囊内肉眼见黄色粉末(疑似三氧化二砷)。2010 年 7 月患者全身皮肤有轻度黑色素沉着, 双手掌皮肤开始出现 0.1~0.5 cm 大小白色透明角化物; 继续服用中药偏方, 双脚掌皮肤出现角化物, 角化物蔓延至颈部、躯干及臀部, 并伴有瘙痒。因反复搔抓导致右上腹部皮肤破损, 长期不愈合合并感染, 多次在当地给予抗生素治疗效果欠佳(具体用药不详)。2011 年 7 月右上腹部皮肤破溃创面逐渐扩大至 3 cm×3 cm, 患者怀疑与服用中药偏方有关, 故于 2011 年 10 月停用中药偏方胶囊。因右上腹部皮肤破溃不愈合, 并有脓血性分泌物渗出, 2012 年 2 月到省级某皮肤医院就诊, 行皮肤活检; 皮肤病理示鳞状细胞癌(Ⅱ级), 切线见肿瘤细胞, 并立即给予腹部清创切除缝合术。术后患者因怀疑口服偏方胶囊中含有砷, 立即来我院就诊。门诊以(1)慢性砷中毒, (2)皮肤癌(鳞状细胞癌), (3)银屑病收入院。入院查体: 全身皮肤可见“雨滴”样色素沉着, 点片状过度角化, 以颈部、躯干及臀部尤为明显, 新旧不一, 高出皮肤表面, 部分有破溃, 无脓血分泌物, 右上腹部有纱布覆盖, 手术刀口约 15 cm 长, 见有少许渗血。双手掌、双脚皮肤出现角化物, 口角无流涎, 口腔内无溃疡, 三颤征(-), 余检查均正常。辅助检查: 丙氨酸转氨酶 34.8 U/L, 天冬氨酸转氨酶 46.1 U/L, 谷氨酰转氨酶 86.2 U/L, 碱性磷酸酶 191 U/L, 总胆红素 29.5 μmol/L, 直接胆红素 4.6 μmol/L, 间接胆红素 24.9 μmol/L; 尿砷 2.9 μg/L; 心电图、胸片、腹部 B 超等检查均正常。肝功异常考虑与药物性肝损害有关, 给予抗炎、

保肝、驱砷、补充微量元素及活血化瘀等治疗, 主要应用左氧氟沙星、还原型谷胱甘肽、多种微量元素及香丹注射液, 治疗 10 d; 二巯丙磺钠 0.125 g im qd, 治疗 3 d、停 4 d 为一驱砷疗程; 同时口服金施尔康 1 片 bid。驱砷第一疗程后查尿砷 19.7 μg/L, 第二疗程后查尿砷 22.1 μg/L, 查尿汞、尿铅均正常, 复查血生化各项指标均恢复正常。全身皮肤黑色素沉着较前减轻, 腹部手术切口已结痂, 其他症状无明显改善, 住院 15 d 出院。患者出院后未再服用过任何治疗“银屑病”药物。2013 年 12 月, 患者阴囊部皮肤破溃, 长期不愈合, 又到省级某皮肤医院就诊, 皮肤病理示表皮糜烂棘层增厚, 表皮全层细胞排列紊乱, 细胞异型, 可见角化不良细胞及病理性核分裂像, 真皮浅层非特异性炎细胞浸润。诊断为砷角化病伴泛发性原位鳞状细胞癌。患者来我院住院治疗, 驱砷治疗 2 个疗程, 驱后查尿砷为 7.1 μg/L, 住院 10 d 出院。

**【病例 2】** 男, 36 岁, 因全身皮肤黑色素沉着并皮肤过度角化 2 年入院。既往罹患“银屑病”28 年。患者于 2009 年 3 月开始服用中药偏方胶囊, 1 次 1 粒, 每日 3 次, 胶囊内含黄色粉末(疑似三氧化二砷), 服用 2 个月, 治疗银屑病效果较好, 开始减量, 每日服用 1~2 粒, 服用药物期间, 未出现任何不适症状。2010 年 3 月, 患者发现颈部皮肤出现色素沉着, 未引起注意, 继续服用偏方, 随后色素沉着蔓延至面部、四肢及躯干。2010 年 5 月手掌、脚掌皮肤出现过度角化及色素脱失斑, 伴有皮肤干裂, 后四肢出现散在疣状角化物(砷疔), 左手拇指、中指破溃, 经久不愈, 曾在当地医院就诊, 疑“扁平疣”, 给予抗病毒等药物治疗效果差。2012 年 6 月在某市皮肤病防治所就诊, 怀疑“砷中毒”, 考虑与服用中药偏方胶囊有关, 故停用。因当地医院缺乏诊断及治疗条件, 2012 年 8 月来我院就诊。实验室检查尿砷 8.321 μg/L, 尿汞 9.6 μg/L。2012 年 9 月门诊以(1)生活性砷中毒, (2)银屑病收入院。入院查体: 全身皮肤可见广泛的斑片状色素沉着、点片状过度角化及色素脱失斑, 散在分布疣状角化物, 以双手掌、脚掌为重, 左手拇指、中指局部皮肤破溃, 未见脓血性分泌物, 余查体未发现异常。实验室检查血、尿、便常规、血生化及心电图、胸片、腹部 B 超均正常。治疗上给予驱砷、补充微量元素及活血化瘀等措施, 二巯丙磺钠 0.125 g im qd, 治疗 3 d、停 4 d 为一驱砷疗程; 同时口服金施尔康 1 片 bid, 驱砷第一疗程后查尿砷 9.7 μg/L, 第二疗程后查尿砷 12.9 μg/L, 第三疗程后查尿砷 15.1 μg/L, 查尿汞、尿铅及血铅均正常。在驱砷治疗过程中, 建议患者到省级皮肤病医院做皮肤病理检查, 皮肤病理结果为鳞状细胞癌。患者因手指皮肤长期不愈合, 在当地医院行皮肤移植术, 术后愈合

收稿日期: 2014-03-31; 修回日期: 2014-07-09

作者简介: 陈晓文(1962—), 女, 主治医师, 从事职业病临床工作。

通讯作者: 李侠, 副主任医师, 硕士生导师。

良好。

**【病例 3】**男, 24 岁, 因全身皮肤色素沉着、角化 15 年入院。患者于 1995 年确诊为“急性肾小球肾炎(新月体肾小球肾炎)”。系统治疗 2 年, 效果欠佳, 但皮肤颜色无改变。1997 年开始服用治疗“肾炎”中药偏方(疑似含有三氧化二砷), 服药约半年后皮肤皱折处出现皮疹, 有色素沉着, 后手、足掌皮肤出现角化过度, 骶尾部有角化物, 2005 年以后未再服用中药偏方。2009 年因右手食指角化物破溃, 久治不愈, 出现恶变, 在某市矿务局医院行右手食指切除术, 术后病理报告为鳞状细胞癌。2010 年 3 月第一次来我院就诊, 门诊以 (1) 慢性生活性砷中毒, (2) 肾小球肾炎收入院。查体: 面部及全身皮肤可见广泛的斑片状色素沉着, 伴有不均匀的点状角化过度及色素脱色斑, 散在分布疣状角化物, 以双手掌、双脚掌为重, 骶尾骨可见一 0.5 cm × 1 cm 的疣状角化物(砷疔)。双肺听诊呼吸音低, 未闻及干湿性啰音; 心脏叩诊相对浊音界扩大, 心率 100 次/min; 右手食指缺如。辅助检查: 血、尿、便常规均正常; 血生化总蛋白 61 g/L, 白蛋白 30.4 g/L, 丙氨酸转氨酶 74.8 U/L, 天冬氨酸转氨酶 62.4 U/L, 谷氨酰转氨酶 88.7 U/L, 尿素氮 7.9 mmol/L, 尿酸 503.5 μmol/L, 肌酐 105 μmol/L; 尿砷 12.9 μg/L。给予驱砷及保肝等治疗 2 疗程出院。因患者家庭条件差, 在门诊进行间断驱砷治疗 13 疗程, 并于 2012 年 8 月停止驱砷治疗, 查尿砷为 5.1 μg/L。患者全身色素沉着斑及双手掌、双脚掌角化物减轻, 骶尾骨仍见疣状角化物(砷疔)。

## 2 讨论

砷中毒分职业性及生活性中毒。生活性砷中毒分为急性和慢性中毒, 长期饮用砷含量超标水及医用无机砷治疗皮肤病(银屑病)、肾病等引起中毒为慢性中毒。医用无机砷剂如中药雄黄(主要成分为 As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)、砒霜(主要成分为 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 长期服用后出现的主要症状有肝肾损害, 皮肤色素沉着、角化过度或疣状增生, 多发性周围神经炎, 也可致皮肤癌、肺癌等。

慢性砷中毒主要靶器官是皮肤, 中毒后全身皮肤变黑, 点状角化、色素沉着斑, 似“雨滴”样色素脱失, 掌趾部位的角化性斑片分布密集, 孤立、互不融合。砷角化病的角化性损害多发生于掌跖部, 表现为点状角化型、鸡眼样角化型、疣状角化型等。砷角化病可以癌变, 多为鳞癌, 其中以原位鳞状细胞癌(Bowen 病)最多<sup>[1]</sup>。本文 2 例患者罹患银屑病、1 例患者罹患肾病而长期服用砷剂, 临床表现均有皮肤角化, 皮肤色素沉着斑及“雨滴”样色素脱失, 角化部位出现溃烂、渗出, 最终导致癌变, 与慢性砷中毒表现一致, 且皮肤病理已证实, 因此诊断明确。

砷致癌的机制目前仍不清楚, 目前有多种假说。现有的很多证据提示, 砷经生物转化生成含 3 价的甲基化合物是砷被激活发挥细胞毒性和致癌作用的重要过程<sup>[2]</sup>。砷的毒性和

它与机体内大分子如谷胱甘肽(GSH)、半胱氨酸的-SH 高反应相关<sup>[3]</sup>, 使富含-SH 的组织成为砷作用的潜在靶组织, 并使砷得以在这些组织中聚积, 引起这些组织如皮肤、肺、膀胱等上皮细胞病变。另一个假说是炎症与肿瘤的关系, 认为肿瘤发生于慢性炎症的部位, 即组织损伤及其跟随而至的炎症增强细胞增殖<sup>[4]</sup>。砷在细胞毒性剂量时, 可诱导产生大量的炎性细胞因子和肿瘤坏死因子, 造成明显的炎症反应<sup>[5]</sup>。目前广泛认同的理论是炎症的产生为肿瘤提供了赖以生存的微环境。本文 3 例患者因砷中毒引起皮肤破损, 长期不愈合导致炎症, 最终发生癌变的结果与之相一致。

砷致皮肤癌一般是从皮肤色素异常、过度角化转变而来, 无机砷暴露与人的皮肤癌、肺癌、膀胱癌及肾癌的发生存在着剂量反应关系<sup>[6]</sup>。砷进入人体内易与含巯基的蛋白质结合, 故含有角蛋白的组织如毛发、指甲、皮肤角质含砷量较高<sup>[7]</sup>。在接触砷的最初 2 周内, 砷开始停留在毛发和指甲中, 并保留 12 年<sup>[8]</sup>。本文中前 2 例患者停药时间均超过 1 年, 第 3 例患者停药时间超过 5 年, 经多次驱砷治疗, 查尿砷含量均正常, 但皮肤色素沉着、过度角化、色素脱失、溃烂及渗出、疣状增生等症状不能完全消退, 皮肤继续发生癌变。总之, 砷中毒导致肿瘤发生是多步骤、多通路、多位点的, 这决定了肿瘤发生的复杂性。早期诊断及排砷治疗非常重要, 尿砷值的高低有时与临床症状不一致, 虽然多次查尿砷值正常, 但不能说明体内, 尤其是毛发及指甲内砷含量不超标, 所以正常的尿砷值不是我们治疗的结束, 而定期复查和有规律治疗才是我们真正的目的。

## 参考文献:

- [1] 靳培英. 皮肤病药物治疗学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 360-361.
- [2] Styblo M, Drobná Z, Jaspess I, *et al.* The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update [J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110 (suppl 5): 761-771.
- [3] Scott N, Hatelid K M, Mackenzie N, *et al.* Reaction of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathione [J]. *Chem Res Toxicol*, 1993, 6 (1): 102-106.
- [4] Balkwill F, Mantorani A. Inflammation and cancer: back to virchow [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9255): 539-545.
- [5] Lopez Z, Miyashita Y, Simons S S, *et al.* Structurally based, selective interaction of arsenite with steroid receptors [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265 (27): 16039-16042.
- [6] 邓芙蓉, 郭新彪. 无机砷对人皮肤成纤维细胞缝隙连接通讯的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2001, 35 (1): 51-54.
- [7] Anhalt G J. Paraneoplastic pemphigus—the first decade of new disease [J]. *Clinical Dermatology*, 2000, 49.
- [8] 姜薇, 段周英, 朱学骏. 砷角化病 3 例 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2002, 31 (11): 716-717.