

黄褐斑的组织病理学研究进展

韩长元, 宋为民

(杭州市第三人民医院皮肤科, 杭州 310009)

摘要:黄褐斑是临床常见的一种获得性色素增加性疾病,常对称发生于曝光部位,严重影响患者的外观美容。目前,对于它的组织病理学表现尚存在很多争议;临床上尚无很好的治疗方法。文章通过对最近几年发表的有关黄褐斑组织病理学文章加以分析、归纳,对其组织病理学表现,以及组织病理学研究中存在的一些问题进行了探讨;希望能够对黄褐斑的治疗提供帮助。

关键词:黄褐斑;组织病理学;黑素细胞;噬黑素细胞

中图分类号:R758.4*2 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-0709(2008)01-0064-03

黄褐斑是临床常见的一种获得性色素增加性皮肤病,以面部的面颊、前额、上唇、鼻部和下颏等为好发区域^[1,2],也可发生于其它曝光部位,如手臂和背部。引起黄褐斑的原因很多,主要有遗传因素、紫外线照射、妊娠、口服避孕药或抗癫痫药物等^[3]。黄褐斑好发于女性,大约70%的妊娠妇女会出现黄褐斑^[4]。关于黄褐斑组织病理方面的研究还比较少,现对黄褐斑组织病理学方面的研究进展综述如下。

1 黄褐斑的分型

黄褐斑有临床分型和组织病理学分型两种

1.1 根据黄褐斑皮损发生部位临床一般分为三型^[5]:

- ①面部中央型:皮损分布于前额,颊,上唇,鼻和颏,本型最常见;
- ②面颊型:分布在颊和鼻部;
- ③下颌型:分布在下颌神经支部位。

1.2 组织病理学分型 现在临床上用伍德灯结合组织病理学改变将黄褐斑分为以下几种类型^[6,7],被世界各国广泛采用

- ①表皮型:本型在伍德灯下颜色反差较为强烈,组织病理学发现色素沉积于基底层和基底层的上部;
- ②真皮型:本型在伍德灯下皮损和正常皮肤颜色反差不明显,组织病理学发现在真皮上部和中部血管周围有噬黑素细胞;
- ③混合型:本型在伍德灯下同一患者的某些部位颜色反差明显而其它部位则不明显,组织病理学发现表皮和真皮层均有色素沉着;
- ④第四种类型:是在黑皮肤的病人身上发现的,患者在伍德灯下不能分类,组织病理学发现色素沉积主要位于真皮层。

2 组织病理

2.1 表皮层组织病理学改变 现在的教科书多认为黄褐斑皮损区黑素细胞的合成黑素功能活跃,基底层黑素增加,但无黑素细胞的增殖^[8]。如 Grimes 等^[9]应用 MEL-5 免疫染色,发现表皮中色素沉着增加,但黑素细胞数目没有增加。乔丽等^[10]在对 11 名黄褐斑患者的研究中应用 HMB45 和 NKI/beteb 免疫染色发现,虽然患者皮损区表皮全层黑素明显增加,但是黑素细胞的数目并没有改变,只是黑素细胞胞体变大、树突明显。

对于黄褐斑皮损区的色素增加,是因为表皮黑素细胞数目增加还是黑素细胞功能亢进,一直存在争议。Kang 等^[11]对 56 名韩国面部黄褐斑妇女的研究中,对皮损区和周围正常皮肤进行活组织检查,应用 Fontana-masson 染色和 NKI/beteb 免疫染色,发现有 84% 的黄褐斑病人皮损区黑素细胞数目增加,黑素细胞与角质形成细胞的比值增加了 33%。Shin 等^[12]应用相同的染色方法,也发现黄褐斑皮损区表皮层黑素含量增高,表皮中黑素细胞数目显著增加;在表皮的基底层,黑素细胞与角质形成细胞的比例增高,没有发现细胞异型。Sanchez 等^[17]对波多黎各地区黄褐斑妇女进行研究,通过与正常皮肤的对照,发现黄褐斑皮损区表皮黑素细胞数目增多。但是在他的研究中,正常对照组所选的皮肤,大多数来自手臂,仅有两例选自面部皮肤,而在以前的研究中已经发现面部皮肤比身体其它部位的皮肤含有更多的黑素细胞,所以试验结论的可信性值得怀疑。何黎等^[13]在研究中也发现,黄褐斑病人表皮基底层黑素颗粒和黑素细胞均增多。

2.2 真皮层组织病理学改变 对于是否存在真皮

型黄褐斑,目前还没有统一的观点。Grimes 等^[9]在研究中发现,黄褐斑皮损区和周围正常皮肤中均有噬黑素细胞,两者数量之间没有统计学差别;他认为,虽然正常皮肤中也有噬黑素细胞,但是皮损区噬黑素细胞的增加更加明显,提示了真皮型黄褐斑的存在。

Kang 等^[11]在研究中发现,59%的病人皮损区和周围正常皮肤中均没有发现黑素颗粒,有 36%的病人皮损区和周围正常皮肤的真皮中均含有噬黑素细胞,所以他们认为噬黑素细胞不能做为诊断真皮型黄褐斑的依据,从而认为真皮型黄褐斑是不存在的。Ohkuma^[14]也曾报道过,日本人正常的皮肤中也含有噬黑素细胞,支持了 Kang 等的观点。以前真皮型黄褐斑的诊断可能是由于缺乏与临近正常皮肤的对照或与其它色素沉着性疾病,如获得性太田痣相混淆。

Shin 等^[12]发现,有些黄褐斑的表皮层有向真皮层凸出现象,发现真皮上层有含黑素的细胞,NKI-beteb 免疫染色证明真皮中这些细胞是黑素细胞,这可能是黑素细胞功能活跃的表现。Bacharach-buhles 等^[15]研究发现,长波紫外线照射可以使黑素细胞从表皮层向真皮层移动。低剂量(20 J/cm²)的辐射可以让黑素细胞向真皮层凸出,更高剂量(60 J/cm²)的辐射可以导致黑素细胞进入真皮层,提示真皮中色素沉着可能是在紫外线的影响下,表皮黑素转输到真皮层而出现的。何黎等^[13]应用 HMB45 免疫染色,发现黄褐斑病人真皮浅层中含黑素的细胞 HMB45 表达阴性,证明这些细胞为噬黑素细胞。

真皮型黄褐斑的确定,目前最常用的是伍德灯检查结合组织病理进行分型,然而 Grimes 等研究发现^[9],临床伍德灯分型和显微镜下活组织检查评估之间没有联系,在研究的所有病例中表皮和真皮层均有色素增加,因此在临床上,伍德灯不能准确的评估黄褐斑病人黑素的水平和色素沉着的深度。所以现在诊断真皮型黄褐斑的方法越来越受到质疑。

2.3 超微结构 Kang 等^[11]发现,黄褐斑皮损区的黑素细胞树突中Ⅳ型黑素颗粒增多,皮损区的皮肤有明显的日光性组织变性,黑素体在角质形成细胞中的分布更广泛,皮损区黑素细胞细胞质内高尔基体、线粒体、核糖体和粗质内质网数量增高,提示生产黑素的能力增强。Grimes 等^[9]发现有 75%的病人血管周围有轻微的淋巴细胞浸润,角质化细胞,黑素细胞和树突中的黑素颗粒明显增多。研究发现各种临床分型的黄褐斑之间没有组织病理学的不同^[8,10]。

2.4 在组织的分子生物学研究方面 Kang 等^[16]研

究表明,与周围正常皮肤相比较,皮损区真皮层中干细胞因子(SCF)的表达明显增加;然而在表皮层中,皮损区和正常区 SCF 的表达没有明显变化;与正常区域比较,皮损区 c-kit 表达增加,说明这些因子在黄褐斑的发病中起了重要的作用。也有研究表明,黄褐斑皮损区的酪氨酸相关蛋白(TRP-1)表达增加,提示 TRP-1 在黄褐斑发病中起到一定作用。Kim 等^[17]认为与周围正常皮肤相比,黄褐斑皮损区血管内皮生长因子(VEGF)的表达明显增高,并且认为血管的数量和黄褐斑皮损区色素沉着有显著的关系。这些都需要我们进一步的进行研究。

3 小结

黄褐斑是一种临床常见的获得性色素增加性疾病,黄褐斑的组织病理学分型对于规范黄褐斑的治疗有重要意义,黑素在皮肤中沉着的部位不同,治疗上也应采取不同的治疗方法,才能取得好的疗效。目前在黄褐斑的组织病理学研究上还存在很多的问题。第一,黄褐斑的表皮黑素含量增加,但对表皮黑素细胞数目是否增加还有争议。第二,对于真皮型黄褐斑是否存在还有争议,目前新的观点多倾向于不存在真皮型黄褐斑。第三,不同的染色方法对结果可能也有一些影响。这些都需要我们更深入的研究,对黄褐斑的组织病理学研究进行规范,以便为黄褐斑的治疗提供指导和依据。

参考文献:

- [1] Grimes PE. Melasma, etiologic and therapeutic considerations[J]. Arch Dermatol, 1995, 131: 1453-1457.
- [2] Grimes PE. Disorders of hyperpigmentation [A]. In: Sams WM, Lynch PJ, eds. Principles and Practice of Dermatology[M]. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 825-841.
- [3] Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore[J]. Singapore Med J, 1999, 40: 455-458.
- [4] Kroumpouzos G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy[J]. J Am Acad Dermatol, 2001, 45: 1-19.
- [5] McDonald RR, Georgouras KE. Skin disorders in IndoChinese immigrants[J]. Med J Aust, 1992, 156: 847-853.
- [6] Gilchrist BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, et al. Localization of melasma pigmentation in the skin with Wood's lamp [J]. Br J Dermatol, 1997, 96: 245-248.
- [7] Sanchez NP, Pathak MA, Fitzpatrick TB, et al. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study [J]. J Am Acad Dermatol, 1981, 4: 698-710.
- [8] 王侠生,廖康煌,杨国亮.皮肤病学[M].上海:上海科学技术出版社,2005:638-639.
- [9] Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma[J]. Am J Dermatopathol, 2005, 27: 96-101.
- [10] 乔丽,赵广,马慧军.11例黄褐斑面部皮损组织病理及超微病理[J].军医进修学院学报,2007,28(3):190-192.
- [11] Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients[J]. Br J Dermatol, 2002, 146:

228-237.

[12] Shin JH, Kang WH. Two cases of melasma with unusual histopathologic findings[J]. J Korean Med Sci, 2006, 21: 368-370.
 [13] 何黎, 邹勇莉, 张林, 等. 颧部褐青色痣与黄褐斑和太田痣的临床、组织学初探[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(1): 25-29.
 [14] Ohkuma M. Presence of melanophages in the normal Japanese skin [J]. J Am Acad Dermatol, 1991, 13: 32-37.
 [15] Bacharach-buhles M, Lubowitzki M, Altmeyer P. Dose-dependent

shift of apoptotic and unaltered melanocytes into the dermis after irradiation with UVA 1[J]. Dermatology, 1999, 198: 5-10.

[16] Kang HY, Hwang JS, Lee JY, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma[J]. Br J Dermatol, 2006, 154: 1094-1099.
 [17] Kim EH, Kim YC, Lee ES, et al. The vascular characteristics of melasma. [J] Dermatol Sci, 2007, 46: 111-116.

(收稿日期:2007-12-17)

• 病例报告 •

变应性亚败血症 1 例

张晶, 刘岩, 刘蕤

(沈阳市第七人民医院皮肤科, 沈阳 110003)

关键词: 变应性亚败血症; 成人 still 病; 病例报告

中图分类号: R593.22; R758.24

文献标识码: B

文章编号: 1672-0709(2008)01-0066-01

1 临床资料

患者女, 25 岁, 周身起粉红色风团、红斑, 痒 10 d 伴发热、肌肉关节疼痛 4 d, 于 2007 年 6 月 7 日住我科病房。患者入院前 10 d 无诱因周身散在起粉红色风团、红斑, 微痒伴咽痛, 皮疹此起彼伏, 当时未予诊治。4 d 前开始出现间歇性发热, 体温最高 38℃, 发热时左膝关节疼痛及四肢肌肉酸痛, 严重时活动不利, 皮疹增多, 密布周身, 就诊外院, 诊为“荨麻疹”, 予咪唑斯汀片、盐酸西替利嗪片、复方甘草酸苷片等口服 1 d, 皮疹随发热此起彼伏, 间歇性发热无缓解故来诊。发病以来无环状红斑和结节, 无头晕头痛, 无咳嗽咳痰, 无呕吐及腹痛腹泻等。既往健康, 无家族遗传病史。

体格检查: 体温 38.2℃, 脉搏 96 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 110/65 mmHg (1 mmHg=0.133 Kpa)。双侧颌下分别可触及一个大小均约 0.8 cm×0.8 cm 的淋巴结。咽赤。心肺检查无异常。肝脾无肿大。实验室检查: 血常规示白细胞 11.5×10⁹/L、中性粒细胞 91.5%、淋巴细胞 6.8%, 血糖 7.2 mmol/L, 过敏原示牛肉、茄子等过敏, 血沉 80 mm/h, 血清铁蛋白>1 500.0 ng/mL, 肺 CT 示胸膜下炎症改变, 血培养阴性, 心电图、抗“O”、类风湿因子及 B 超阴性。皮肤科情况: 面颈、躯干、四肢密集或散在分布大小不等、形态各异的粉红色风团、斑疹、斑丘疹, 部分皮疹融合, 皮损对称。

诊断: 变应性亚败血症

治疗: 予地塞米松 5 mg/d 静脉点滴, 克林霉素 0.6 g/次,

2 次/d 静脉点滴, 治疗 1 周病情改善不明显, 调整为地塞米松 10 mg/d, 左氧氟沙星 0.2 g/次, 2 次/d 静脉点滴, 治疗 1 周病情改善仍不明显, 后激素改为口服, 泼尼松片 60 mg/d, 分 3 次口服, 抗生素改为头孢他啶, 配合对症支持疗法等逐渐控制病情。激素逐渐减量, 治疗 2 个月余, 患者出院。

2 讨论

本病临床少见, 其病因和发病机理尚不肯定。有多种观点, 目前国内多数学者认为是少年类风湿关节炎的一种临床类型或其急性阶段或全身型。发病机制多认为与细菌感染有关^[1]。诊断上易被误诊为荨麻疹、败血症、风湿热、类风湿病等疾病, 本例患者部分皮疹为风团, 且间歇性发作故初起易被误诊为荨麻疹, 但通过临床观察, 根据典型临床表现, 如间歇性发热, 体温波动幅度每日可差 2~3℃; 一过性皮疹; 关节疼痛, 于发热时加重等特点, 实验室检查如血白细胞计数增高, 血沉快, 血培养阴性等, 和治疗效果观察如抗生素治疗效果差, 糖皮质激素一般可缓解病情等即可诊断。大多数患者经过抗生素、糖皮质激素等治疗后迅速控制病情, 但少数患者治疗效果差, 需要较长时间的持续治疗才能逐渐控制病情。本例患者上述药物治疗效果差, 持续治疗 2 个月余方愈。

参考文献:

[1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 第 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 688-689.

(收稿日期:2007-12-19)