

空气污染与特应性皮炎的相关性研究进展

邱少博, 王 琼, 陈方如[※]

(桂林医学院附属医院皮肤科, 广西 桂林 541000)

【摘要】 空气污染是当今全人类非常关注的问题, 许多疾病都与此密切相关, 特应性皮炎也是其中之一。目前空气污染诱导或加重特应性皮炎的机制仍有待研究, 相关问题还缺乏科学的预防和管理知识, 不利于控制病情、提升生活质量。笔者就空气污染诱发或加重特应性皮炎可能的机制及其预防和管理进行综述。

【关键词】 特应性皮炎; 空气污染; 发病机制; 预防; 管理

中图分类号: R751.02; R758.23 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.03.010

Advances in the study of air pollution and atopic dermatitis

QIU Shao-bo, WANG Qiong, CHEN Fang-ru[※]

(Department of Dermatology, Affiliated hospital of guilin medical university, Guilin, Guangxi 541000, China)

【Abstract】 As one of severe global problems with a great concern from human beings, air pollution is regarded as one of vital relevant inducements of many diseases including atopic dermatitis. However, presently, with a lack of supportive professional knowledge about its prevention, management and the mechanism of induction or aggravation of atopic dermatitis resulted from air pollution are unclear and remain to be argued, which may affect on controlling patients' conditions or enhancing their lives' equality. Therefore, the possible mechanism of atopic dermatitis caused by air pollution and its prevention as well as management will be discussed in this article.

【Key words】 Atopic dermatitis; Air pollution; Pathogenesis; Prevention; Management

特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 是一种慢性、炎症性皮肤病, 近年来研究表明, AD 的患病率在工业化国家显著增加, 约有 15% ~ 30% 的儿童和 2% ~ 10% 的成人受此影响, 这与工业化国家空气污染程度较严重有关^[1], 说明空气污染也是与 AD 发展的重要因素之一, 本文就空气污染诱发或加重 AD 可能的机制及其预防和管理做一综述。

1 空气污染的分类

世界卫生组织将空气污染定义为室外或室内环境受到任何生物、物理或化学因素的污染, 其来源可以分为自然和人为两种, 自然来源有火山爆发、生物腐烂、森林火灾等, 人为来源有工业、火力发电、矿物燃料燃烧、烟草烟雾等。人为的空气污染时刻损害着人类的健康, 目前国内外学者研究较多的空气污染物有接触颗粒物 (Particulate Matter, PM)、甲醛、二氧化氮 (NO₂) 及挥发性有机化合物 (Volatile Organic Compounds, VOCs) 等。大量研究表明, 哮喘、过敏性鼻炎及 AD 等与空气污染相关。

2 空气污染对 AD 影响的作用机制

目前研究发现空气污染物导致表皮屏障功能受损以及引发过度神经活动反应和瘙痒加重 AD 病情。在孕期, 胎儿经胎盘接触环境中的烟草烟雾引起表观遗传变化, 如 microRNA-223 的上调或胸腺基质淋巴细胞生成素 (Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP) 基因 ICG (59-CpG island) 的低甲基化, 减少了调节性

T 细胞数量或增加 TSLP 蛋白表达, 导致 Th₂ 极化^[2]。出生后, 婴幼儿皮肤接触各种空气污染物, 产生活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS), 引起氧化和抗氧化之间的失衡, 诱导氧化应激, 导致人体皮肤角质层氧化蛋白、脂质和脱氧核糖核酸损伤, 以及破坏细胞器和促进细胞凋亡, 造成皮肤屏障受损^[3, 4]。皮肤屏障受损导致过敏原及病原体进入皮肤增加, 激活免疫系统, 引起 Th₂ 型细胞因子如 IL-4 和 IL-13 的表达增加, 下调如丝聚蛋白等表皮蛋白的表达, 可加重 AD 患者的皮肤屏障受损程度^[2]。由此可见, 空气污染可诱发免疫失调及氧化应激, 导致皮肤屏障功能受损, 使 AD 病情加重。还有研究提示, 空气污染会通过引发过度神经活动反应和瘙痒直接影响 AD; 受污染的空气中含有大量 PM, 其中含有多环芳烃 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs), 这是 PM 的主要有机成分且具有亲脂性, 很容易进入角质层, 从而长期滞留于皮肤中; PAHs 通过与配体激活的转录因子芳基烃类受体 (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) 结合进入角质形成细胞的细胞核内, 并激活多种基因, 包括编码神经营养因子 artemin 的基因等。角质形成细胞分泌的 artemin 会通过周围感觉神经诱导表皮的过度神经活动反应, 激活神经上的香草酸受体 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1, TRPV1), 从而导致皮肤瘙痒阈值降低, 引起瘙痒和搔抓, 导致皮肤炎症^[5, 6]。PAHs 可被皮肤中的微生物降解, 其部分代谢产物会

对皮肤组织及DNA造成损伤,从而改变皮肤微生态环境和理化性质,导致皮肤菌群失调,这正是AD发生发展的重要影响因素之一^[7]。此外,PM对于AD的影响程度还与颗粒大小有关,研究显示,PM_{2.5}较PM₁₀对AD症状的影响更大,因为PM_{2.5}较小,可以深入皮肤而产生更严重的症状^[8]。一些研究调查了其他气态空气污染物,如甲醛、NO₂和VOCs对AD症状加重影响,结果发现当受试者暴露于甲醛、NO₂和VOCs中,会增加AD患者的经皮失水量,而暴露于室内空气则无此变化,说明上述气态空气污染物会损害AD患者的皮肤屏障功能^[9]。

3 预防及管理

目前AD患者及家属对于空气污染预防及管理方面缺乏正确的认知,积极宣教才能促使患者及家属尽量避免诱发或加重因素,有利于缓解或消除症状。

3.1 恢复及维持皮肤屏障功能 空气污染物可导致皮肤屏障功能障碍,外用保湿润肤剂作为AD的基础治疗,不仅能阻止水分丢失,还能修复受损的皮肤屏障,减弱外源性不良因素的刺激。建议患者选用合适的保湿润肤剂,每日足量多次,儿童每周用量至少100g,成人每周用量250g。冬季根据皮肤干燥情况可选用富含脂类的润肤剂^[10]。

3.2 环境选择及改善 对于AD患者而言,学会减少室内污染物浓度及选择室外污染物浓度低的地方活动显得尤其重要。韩国的一项随机、双盲研究调查了墙纸对室内空气质量和AD的影响,结果显示AD患者特应性皮炎指数评分(Scoring Atopic Dermatitis index, SCORAD)与VOCs和甲醛等室内空气污染物浓度呈正相关,而环保型墙纸组比聚氯乙烯墙纸组在2周及8周后SCORAD降低更加显著^[11]。另一项研究表明,在婴儿期接触高浓度VOCs,到36个月时增加了患AD的风险^[12]。KIM等^[13]发现,幼儿园通过大扫除,能改善AD的临床症状和体征。LEE等^[14]临床观察也表明,低污染房间管理可使患者SCORAD由(42.0±11.5)降至(29.8±8.9)($P < 0.001$)。此外,烘烤室内环境可以有效地降低甲苯和总挥发性有机化合物的浓度,可预防AD患者搬进新房时病情加重^[15]。室外污染物来源众多,AD患者或者孕妇应尽量避免暴露在污浊的空气中。上海一项研究表明,孕期和终生暴露于NO₂环境中是儿童AD的危险因素,而且二氧化硫和PM₁₀可能会增强NO₂对儿童AD的影响^[16]。另一项前瞻性研究显示,当母亲在妊娠早期暴露于PM₁₀和NO₂环境下,会增加婴儿将来患AD的风险,而在有足够绿地的居住区生活,这种风险会降低。植被可以通过降低环境温度和过滤空气中的污染物来减少空气污染对AD的不利影响^[17]。

3.3 抗氧化剂 安全有效的天然抗氧化剂可以降低PM对于皮肤的不利影响。从绿茶、海藻等植物中提

取的酚类化合物对暴露于PM的细胞具有抗氧化作用,可以降低细胞中ROS的水平和/或增强细胞抗氧化能力^[18]。外用抗氧化剂可以防止环境污染以及紫外线对人体皮肤的损害,目前有效的配方包括L-抗坏血酸和 α -生育酚、阿魏酸等^[19]。但AD多发生于儿童, α -生育酚、阿魏酸对人体皮肤具有一定的刺激性,相关制剂是否适用于儿童有待更多的观察研究。还有新的抗氧化分子如糠醇棕榈酸酯或糠醇衍生物被认为是类固醇的真正替代物^[20],植物性光防护成分酚波克也被证明不仅能有效抵抗紫外线辐射引起的氧化应激,而且对颗粒污染物也有效^[21]。

4 小结

近年来中国AD的患病率明显上升,流行病学调查结果显示,2014年中国城市(1~7)岁儿童AD患病率为12.94%,而2002年仅为3.07%^[22]。AD不仅让患儿家庭承受巨大的经济负担,而且也严重影响患儿的心理,需要引起社会的高度重视。目前空气污染对AD的影响和作用机制仍需进一步研究,随着研究的不断深入,更多的治疗靶点及相关药物将会出现;如何有效去除ROS、减少PM进入角质层、阻断PAHs与AhR的结合等,都是值得关注的方向;一些新研发的抗氧化剂其治疗效果也待验证。总之,空气污染对于AD的影响不可忽视,在AD的预防管理中应给予患者相关教育指导,以达到最佳疗效。

参考文献:

- [1] Neill P, Anju T P. Atopic dermatitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(6): 433-436.
- [2] Ahn K M. The role of air pollutants in atopic dermatitis[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, 134(5): 993-999.
- [3] Mei J P, Mee J A, Kyoung A K, et al. Particulate matter 2.5 damages skin cells by inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis[J]. Archives of Toxicology, 2018, 92(6): 2077-2091.
- [4] Lucrezia B, Fabrizio G, Serafinella P C, et al. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis[J]. Antioxidants, 2020, 9(3): 196.
- [5] Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi E H. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin[J]. Nature immunology, 2017, 18(1): 64-73.
- [6] Kabashima K, Otsuka A, Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis[J]. Nature immunology, 2016, 18(1): 5-6.
- [7] Leung M H Y, Tong X Z, Bastien P, et al. Changes of the human skin microbiota upon chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 100.
- [8] Nakhjirgan P, Mahmoodi M, Kashani H, et al. Air pollution and exacerbation of skin itching and sleep disturbance in Iranian atopic dermatitis patients[J]. Journal of Environmental Health Science and Engineering, 2019, 17(2): 811-816.
- [9] Kwangmi K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis[J]. Toxicol Res, 2015, 31(2): 89-96.

(下转第375页)

白M水平更低,补体C₃、C₄水平更高($P < 0.05$),提示羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮可有效改善患者免疫功能,主要原因在于泼尼松作为一种糖皮质激素类药物,可有效抑制免疫应答,减轻炎症反应,其通过对结缔组织增生予以抑制,以控制细胞膜通透性,使炎性渗出减少,还可对毒性物质及组胺的释放予以抑制^[9];羟氯喹作为一种喹诺酮类药物,可对淋巴细胞产生阻滞,减轻炎症反应,维持淋巴细胞、细胞膜溶酶体等稳定,进而发挥免疫调节、消炎作用,促使受损皮肤快速修复;甲氨蝶呤作为一种二氢叶酸还原酶拮抗剂,具有不良反应少、使用便捷、价格低廉等优势,可调节机体异常免疫功能,还可有效控制系统性红斑狼疮的皮损,降低长时间应用激素治疗所引起的血脂异常等不良状况发生率。甲氨蝶呤辅助羟氯喹、泼尼松治疗系统性红斑狼疮可进一步提升疗效,三种药物联用具有协同效应,不仅可以进一步控制疾病,还可以降低复发率,减少对肝肾功能产生的损伤,提升患者炎症反应、免疫功能改善效果^[10]。

综上所述,羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮具有显著疗效,可有效缓解患者炎性应激反应,促使其免疫功能快速恢复及改善补体水平,且减少对肝肾功能的影响,值得推广应用。

参考文献:

- [1] 闵月. 糖皮质激素联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮效果观察[J]. 皮肤病与性病, 2018,40(6):834-835.
- [2] 刘永真. 他克莫司胶囊联合醋酸泼尼松龙片治疗系统性红斑狼疮效果分析[J]. 皮肤病与性病, 2018,40(3):313-314.
- [3] 李娟, 黄兴永, 王晶晶, 等. 甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮疗效及安全性的Meta分析[J]. 中南药学, 2020,18(7):1247-1251.
- [4] 杨航, 刘毅. 2019年EULAR/ACR系统性红斑狼疮分类标准解读——先“入围”再“分类”, 诊断治疗更精准[J]. 西部医学, 2019, 31(11):1643-1645.
- [5] 霍爱鑫, 李静, 刘宇宏, 等. 血浆置换联合小剂量环磷酰胺、糖皮质激素治疗重型系统性红斑狼疮的临床效果[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2018,16(4):14-17.
- [6] 文锐, 李芊, 覃娇, 等. 环磷酰胺联合泼尼松在系统性红斑狼疮治疗中的疗效及安全性探讨[J]. 医学理论与实践, 2018,31(17):2596-2598.
- [7] 李广科, 李娟, 赵亚伟, 等. 小剂量激素联合甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018,29(20):3240-3242.
- [8] 钟仕卿, 李群苑. 甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮的实验室检查结果及临床疗效分析[J]. 广州医药, 2017,48(2):92-95.
- [9] 时祥音. 环磷酰胺联合泼尼松治疗老年系统性红斑狼疮的临床分析[J]. 临床研究, 2018,26(3):99-100.
- [10] 牛东燕, 梁卓文, 杨元花. 小剂量甲泼尼龙联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2018,41(4):611-614.

(上接第348页)

- [10] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组与特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(2):81-88.
- [11] Kim J, Kim H J, Lim D, et al. Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2016,13(12):1220.
- [12] Jung H K, Eunjeong K, Moon H C, et al. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2015,26(4):352-358.
- [13] Kim H O, Kim J H, Cho S I, et al. Improvement of Atopic Dermatitis Severity after Reducing Indoor Air Pollutants[J]. Annals of Dermatology, 2013,25(3):292.
- [14] Lee J H, Kim J, Lee S W, et al. The clinical effects of hospitalization in a low pollutant room on atopic dermatitis[J]. Asia Pacific allergy, 2011,1(2):87-92.
- [15] Kim E H, Kim S, Lee J H, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children[J]. PloS one, 2015,10(3):e0119501.
- [16] Liu W, Cai J, Huang C, et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood atopic eczema in Shanghai, China[J]. Science of The Total Environ-

ment, 2016,572:34-42.

- [17] Lee J Y, Lamichhane D K, Lee M, et al. Preventive Effect of Residential Green Space on Infantile Atopic Dermatitis Associated with Prenatal Air Pollution Exposure[J]. International journal of environmental research and public health, 2018,15(1):102.
- [18] Yong C B. Can Plant Phenolic Compounds Protect the Skin from Airborne Particulate Matter?[J]. Antioxidants, 2019,8(9):379.
- [19] Burke K E. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2018(172):123-130.
- [20] Paolo D P, Marco D. Beneficial Effects of Antioxidant Furfuryl Palmitate in Non-pharmacologic Treatments(Prescription Emollient Devices, PEDs) for Atopic Dermatitis and Related Skin Disorders[J]. Dermatology and Therapy, 2018,8(3):339-347.
- [21] Pablo d, Azahara R L, Yoshifumi I, et al. Fernblock® Upregulates NRF2 Antioxidant Pathway and Protects Keratinocytes from PM2.5-Induced Xenotoxic Stress[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020,2020(2):1-12.
- [22] Yi f G, Ping L, Jian P T, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys[J]. Scientific Reports, 2016,6(1):1483-1494.