

皮肤病与性病

(1978年创刊, 双月刊)

2024年12月 第46卷 第6期

(总第209期)

目次

PIFU BING XING BING

主管 昆明报业传媒集团
 主办 昆明报业传媒集团
 昆明市医学会
 主编 李玉叶
 常务副主编 刘 淮
 编辑出版 《皮肤病与性病》编辑部
 地址 云南省昆明市环城南路
 双龙新村 243 号
 邮编 650011
 电话 0871-63321468
 邮箱 pfbyxb@vip.126.com
 pfbyxb@yeah.net
 网址 http://pfbyxb.kmyxh.org.cn
 印刷 云南民大印务有限公司
 发行 国内 云南省邮政局
 国外 中国出版对外贸易公司
 (北京 782 信箱)
 订 阅 全国各地邮局
 邮发代号 64—64
 定 价 每期 15.00 元, 全年 90.00 元
 中国标准连续出版物号
 ISSN 1002-1310
 CN 53-1082/R
 广告经营许可证 5301005000017
 编 务 王友兰 陈 盘 耿晓珩

· 论 著 ·

尖锐湿疣皮损中 miR-34a-5p 和 miR-203 表达水平与临床特征及 HPV 感染类型的相关性研究

宋飞娟, 梁爱芳, 刘俊姣..... (347)

· 综 述 ·

高迁移率族蛋白 B1 在皮肤病中的研究进展

王以可, 王盈盈, 李保强..... (352)

银屑病生物制剂的药物留存现状

潘 之, 张玉琴, 雒玉辉..... (356)

HIV/HCV 合并感染现状分析

谭 婷, 施玉华, 韩 瑜, 霍俊丽..... (360)

· 性病、艾滋病防治 ·

云南省艾滋病检测点在感染者发现中的作用

陈会超, 孙鹏艳, 戴 洁, 董莉娟, 金晓媚, 杨 敏, 曾志君, 杨 莉, 杨朝军, 陈 敏, 马艳玲..... (365)

2018 ~ 2022 年云南省西双版纳傣族自治州 15 ~ 24 岁青年艾滋病流行特征分析

韦 耀, 鲁志文, 王建云, 王晓玲, 邹 淋, 兰景富, 葛文珊

..... (367)

云南省大众人群丙型肝炎防治知识知晓情况调查分析

刘春桃, 郭 艳, 张琬悦, 张秀劼, 胡 轶, 刘秀娟, 苏兴芳, 张小斌
..... (369)

· 临床研究 ·

天疱疮创面常见细菌分布和 MRSA 感染治疗分析

王 敏, 王 琼, 周 旋 (373)

超脉冲点阵二氧化碳激光联合曲安奈德湿敷治疗增生性瘢痕的疗效

李劲涛, 赵武超 (377)

26 例神经鞘瘤患者临床特征分析

李贤光 (380)

莆田地区 4500 例过敏患者过敏原检测结果分析

张婷婷, 陈俊伟 (383)

· 中医中药 ·

从“火”论治黄褐斑经验浅谈

汤辛睿, 余祥超, 杨登科 (387)

· 临床病例 ·

度普利尤单抗治疗家族性慢性良性天疱疮 1 例并文献复习

韦美欢, 陆声仙, 王多元, 季礼婷, 黄旺翠, 杨万玲, 杨明红, 郭 萍
..... (391)

腋下扁平湿疣 1 例

王 锐, 陈梦颖, 谷 卉, 刘 瑞 (394)

《皮肤病与性病》杂志第八届编委名单
(2021 年 1 月 ~ 2025 年 12 月)

顾 问 薛文昌 朱学骏
顾有守 吴志华
张学军 王正文

主 编 李玉叶

常务副主编 刘 淮

副主编 叶建州 冉玉平

白劲松 李红宾

李晓岚 肖 嵘

高兴华 曹 兰

张 韡

编 委 (以姓氏笔画排序)

于 涛 马 芳 马艳玲

王千秋 王 刚 王继华

王睿睿 木其日 尹光文

邓丹琪 艾 蕊 龙 恒

卢凤艳 叶美萍 朱崇涛

乔建军 任发亮 伦文辉

刘彤云 刘国艳 刘 俊

刘艳秋 刘景楨 汤 葐

许晓光 孙东杰 孙建方

李发增 李 兴 李 明

李建明 李珊山 李 洪

李 娜 李彩霞 李筱芳

杨立刚 杨希川 杨 玲

杨雪松 杨 智 杨登科

杨 嘉 吴一菲 何利平

况轶群 汪习成 宋志强

张佩莲 张建波 张琬悦

陈文颖 陈宏翔 陈明亮

纳 猛 林志森 林 珂

欧阳晓勇 金以超 周晓鸿

郑永唐 郑 捷 郑博文

胡章一 段月勋 姜福琼

袁瑞红 索朗曲宗 顾 华

徐 丹 郭光萍 唐 慧

涂 颖 黄 瑛 曹文婷

曹 萍 龚志琴 常建民

康晓静 梁作辉 董天祥

蒋 献 韩建文 舒 虹

鲁 莎 蔡丽萍 蔡 梅

樊翌明 黎 奇

英文编辑、校对 徐 丹

本期执行编委

李玉叶 李红宾 李晓岚

何利平 孙东杰 李发增

皮肤病与性病

中国学术期刊综合评价数据库来源期刊

中国学术期刊(光盘版)收录期刊

中文科技期刊数据库收录期刊

万方数据库收录期刊

中文生物医学期刊文献数据库收录期刊

皮肤病学与性病学类核心期刊

中国期刊方阵双效期刊

中国科技论文统计源期刊

中国生物医学核心期刊

A类学术期刊

《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊

PI FU BING YU XING BING

2024 年版权归昆明市医学会所有，

未经许可，不得任意转载。

本刊所有文章不代表编委会的观点，

除非特别声明!

本刊声明:

1. 所有来稿文责自负, 本刊不承担因原稿引发的一切连带责任。

2. 投稿作者应自觉遵守国家有关著作权法律法规, 请勿一稿多投, 因违反此规定而引起的一切后果由作者承担。

3. 凡向本刊所投稿件, 均视为作者同意本刊对来稿进行任何形式的编辑、修改, 无需另行征求同意。

4. 凡稿件被本刊录用, 均视为作者同意将文章的复制权、发行权、汇编权、翻译权以及信息网络传播权在全世界范围内转让给本刊, 本刊有权将上述权利转授给第三方使用。

5. 凡是在本刊登出的文章均视为同意以上 4 点。

多形态皮疹的二期梅毒 1 例

袁 菊, 管朝勇, 曹 兰, 杨小燕…………… (395)

HIV 自检假阴性误导不安全性行为感染 HIV 1 例

蔡永年, 马 婧, 王玉森, 李佑芳, 李志晴, 潘松峰, 王 珏
…………… (397)

急性痘疮样苔藓样糠疹误诊 1 例及文献回顾

杜成东, 谭代花, 柯春花, 杨明红, 杨万玲, 龙 恒…………… (399)

伴结节性红斑和关节炎表现的肉芽肿性乳腺炎 1 例

马晓燕, 其其格, 伍 迪…………… (401)

《皮肤病与性病》杂志在线投稿(审稿)网站开通公告

为助力期刊质量提升, 畅通作者投稿、查稿渠道, 加强编辑与作者之间的沟通, 加快推进期刊“提质创核”工作有序开展, 《皮肤病与性病》全面启用“在线投稿、审稿”官方网站。编辑部将完全依托该网站完成期刊的收稿、审稿、改稿和预发表等工作。作者登录此网站投稿后, 可及时查询自己的稿件状态。请广大作者通过官方网站进行投稿。

官方网址: <http://pfbbyxb.kmyxh.org.cn/>

特此公告!

《皮肤病与性病》编辑部

2021 年 6 月

Dermatology and Venereology
Vol.46 No.6 2024-12
Main Contents

- Study on the correlation between miR-34a-5p and miR-203 expression and clinical features and HPV infection types in lesions of condyloma acuminatum
SONG Feijuan, LIANG Aifang, LIU Junjiao (347)
- The research progress of high mobility group protein B1 in skin diseases
WANG Yike, WANG Yingying, LI Baoqiang (352)
- The Drug Survival of Biologics in Psoriasis Treatment
PAN Zhi, ZHANG Yuqing, LUO Yuhui (356)
- Analysis and reflection on the current status of HIV/HCV co-infection
TAN Ting, SHI Yuhua, HAN Yu, HUO Junli (360)

D&V

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Dermatology and
Venereology
Vol.46 No.6 2024-12

Responsible Institution

Kunming Newspaper Media Group

Sponsor

Kunming Newspaper Media Group

Kunming Medical Association C. M. A

Editor-in-Chief LI Yu-Ye

Standing Editor-in Chief LIU Huai

Publishing

Editorial Department of Dermatology
and Venereology

Address

243, ShuangLongXinCun, Huan-
chengnan Road, Kunming

Post code 650011

Tel 0871-63321468

E-mail pfbyxb@vip.126.com

pfbyxb@yeah.net

http: //pfbyxb.kmyxh.org.cn

Printing

Yunnan Minda Printing Limited
Company

Overseas Distributor

China Publish Trading Corporation
(Beijing P. O. Box782)

PI FU BING YU XING BING

· 论 著 ·

尖锐湿疣皮损中 miR-34a-5p 和 miR-203 表达水平与临床特征及 HPV 感染类型的相关性研究

宋飞娟, 梁爱芳, 刘俊姣

(濮阳市人民医院皮肤性病科, 河南 濮阳 457000)

【摘要】目的 分析尖锐湿疣 (CA) 患者皮损中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与临床特征及 HPV 感染型别的关系, 为 CA 靶向治疗研究提供参考。**方法** 选取 2021 年 1 月~2023 年 12 月到某院诊治的尖锐湿疣患者 50 例, 设为 CA 组; 同期收集 50 例健康包皮或外阴组织作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测两组组织中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平, 比较组间差异; 单因素分析 CA 组皮损中的 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与其临床特征、HPV 感染型别之间的关系, 并进行 Spearman 相关性分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 探讨 miR-34a-5p、miR-203 表达水平对 CA 患者 HPV 感染类型的诊断价值。**结果** CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平低于正常组 ($P < 0.05$)。CA 组中疣体直径 ≥ 10 mm 和 HPV 高危型感染者的 miR-34a-5p、miR-203 表达水平较低 ($P < 0.05$), 其余不同特征之间的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与其疣体直径、HPV 感染类型呈反比 ($P < 0.05$)。绘制 ROC 曲线发现, miR-34a-5p、miR-203 表达水平均可用于诊断 CA 患者 HPV 感染类型, 其单一及联合诊断 ROC 曲线下面积 (AUC) 依次为 0.683、0.785、0.804, 其中联合诊断 AUC 高于单一因子 ($P < 0.05$)。**结论** CA 患者皮损中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平异常下降, 与疣体大小、HPV 类型呈负相关关系, 可用于临床诊断 HPV 感染类型。

【关键词】 尖锐湿疣; miR-34a-5p; miR-203; 临床特征; 人乳头状瘤病毒

中图分类号: R752.5⁺3 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.001

Study on the correlation between miR-34a-5p and miR-203 expression and clinical features and HPV infection types in lesions of condyloma acuminatum

SONG Feijuan, LIANG Aifang, LIU Junjiao

(Puyang People's Hospital, Department of Dermatology and Venereology, Puyang 457000, Henan Province)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 in skin lesions of patients with condyloma acuminatum (CA) and the clinical characteristics and the type of human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** A total of 50 patients diagnosed with CA treated in our hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the study group; while, 50 healthy prepuce or vulva tissues were collected as control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 in both groups, and the differences were compared. The relationship between the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 in CA lesions and clinical features and HPV infection type was analyzed by single factor analysis and Spearman correlation analysis. Additionally, receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the diagnostic value of miR-34a-5p and miR-203 expression levels on HPV infection types in CA patients. **Results** The expression levels of miR-34a-5p and miR-203 in CA group were lower than those in normal group ($P < 0.05$). In CA group, the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 were higher in patients with warts ≥ 10 mm in diameter and high-risk HPV infections ($P < 0.05$), and there was no statistical significance among other characteristics ($P > 0.05$). An inverse relationship was found between the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 and wart diameter and HPV infection type ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the expression levels of miR-34a-5p and miR-203 could be used to diagnose HPV infection types in CA patients, and the area under curve (AUC) of single and combined diagnosis was 0.683, 0.785, and 0.804, respectively. The combined diagnosis AUC was higher than that of single factor ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-34a-5p and miR-203 in CA patients' skin lesions were abnormally decreased, which was negatively correlated with wart size and HPV type, and could be used for clinical diagnosis of HPV infection type.

【Key words】 Condyloma acuminatum; MiR-34a-5p; MiR-203; Clinical features; HPV

尖锐湿疣 (condyloma acuminatum, CA) 是一种由人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染引起的肛周生殖器区域皮肤和黏膜感染性疾病, 外观

呈乳头状, 主要通过性传播, 传染能力强、病情进展快^[1, 2]。研究认为 CA 的发病不仅与人乳头瘤病毒感染有关, 也与机体免疫失衡、微小 RNA (microRNA,

miRNA) 表达异常存在关系^[3]。病毒诱导的宿主 miRNA 表达变化和病毒编码的 miRNA 可以调节宿主细胞分化、增殖及凋亡^[4]。Aftab M 等^[5]认为 miR-34a-5p 是作为宫颈癌症潜在的非侵袭性诊断和预后生物标志物, Wang 等^[6]报道 miR-203 在 HPV 阳性患者宫颈癌组织中的表达较低, 且与 HPV 感染和肿瘤侵袭性有关。因此, 本研究旨在探讨 CA 皮损组织中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平及其是否与患者临床特征及 HPV 感染型别有关, 为 CA 靶向治疗研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 1 月 ~ 2023 年 12 月到我院诊治的尖锐湿疣患者 50 例, 设为 CA 组, 纳入标准: ① 符合《中国尖锐湿疣临床诊疗指南》^[7] 中的 CA 诊断标准; ② 初次发作, 入院前未进行过相关治疗。排除标准: ① CA 复发; ② 合并其他类型传染病; ③ 近 3 个月有糖皮质激素、免疫抑制剂等用药史; ④ 合并免疫系统或其他系统疾病; ⑤ 合并恶性肿瘤、肝肾等器官功能障碍; ⑥ 妊娠期或哺乳期女性。同期收集 50 例接受包皮环切术或外阴整形术患者的健康包皮或外阴组织作为对照组, 经体检均确认为健康人群。CA 组中男 38 例, 女 12 例; 年龄 33~65 岁, 平均 45.30 ± 7.65 岁; 疣体位置: 肛周 12 例, 生殖器 26 例, 会阴 10 例, 混合 2 例。对照组中男 37 例, 女 13 例; 年龄 34~65 岁, 平均 45.38 ± 7.64 岁; 两组研究对象年龄、性别等基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。参与者均签订知情同意书, 伦理审批号: IEC-2021-EA-006。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR 法检测组织 miR-34a-5p、miR-203 表达水平 收集 CA 组术后切下的典型皮损组织、对照组包皮环切术或外阴整形术切下的正常包皮组织或外阴组织, 置于无菌管内, -80°C 保存。

将冻存组织取出研碎, 加入 Trizol Reagent (Invitrogen 公司) 获得总 RNA, 检测 RNA 浓度, 参考逆转录试剂盒 (Invitrogen 公司) 配置 cDNA 合成体系进行 cDNA 合成, 根据 AceQ qPCR SYBR Green Master Mix 试剂盒 (Invitrogen 公司) 说明书配置 qRT-PCR 反应体系, 进行 PCR 反应。95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 20 s; 70 $^{\circ}\text{C}$ 10 s, 共 40 个循环。以 U6 为内参, 每个样品设 3 个重复, 反应结束后, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-34a-5p、miR-203 表达水平。引物序列见表 1。

1.2.2 资料收集 收集 CA 组患者临床特征及 HPV 感染型别相关资料, 包括年龄、性别、病程、疣体直径、疣体数量、疣体位置、HPV 感染类型等。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 24.0 统计软件分析本次实验数据, 服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较进行独立样本 t 检验, 组内比较进行配对样本 t 检验, 多组比较进行方差分析。计数资料以例数 n 表示, 采取 χ^2 检验。CA 组皮损组织中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与临床特征及 HPV 感染型别的相关性采取 Spearman 法分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) CA 疣体组织中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平对 HPV 感染类型的诊断效能。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 CA 组和正常组的 miR-34a-5p、miR-203 表达水平差异 与正常组比较, CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平较低, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与临床特征、HPV 感染型别的关系 CA 组中疣体直径 ≥ 10 mm 和 HPV 高危型感染者的 miR-34a-5p、miR-203 表达水平较低 ($P < 0.05$), 其余不同特征之间的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 1 基因引物序列

基因	上游引物序列 (5'-3')	下游引物序列 (5'-3')	长度 /bp
miR-34a-5p	GCAGCACTTCTAGGGCAGTA	TGGCAGTGTCTTAGCTGCTT	75
miR-203	GCTGGTCCAGTGGTCTCTTA	GCCGGTCTAGTGGTCTCTAA	76
U6	CAACAGGCTCGTAAAGACC	GTTGCTCAACCTAGCCGAC	70

表 2 CA 组和正常组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-34a-5p	miR-203
CA 组	0.52 ± 0.17	0.48 ± 0.08
对照组	0.78 ± 0.24	0.75 ± 0.19
t	6.251	9.261
P	$< 0.001^*$	$< 0.001^*$

注: * $P < 0.05$

表 3 CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与临床特征、HPV 感染型别的关系 ($\bar{x} \pm s$)

CA 特征	例数 (n = 50)	miR-34a-5p	miR-203
年龄 (岁)			
< 45	22	0.47 ± 0.12	0.46 ± 0.09
≥ 45	28	0.51 ± 0.19	0.50 ± 0.08
<i>t</i>		0.861	1.661
<i>P</i>		0.394	0.103
性别			
男	38	0.50 ± 0.16	0.47 ± 0.09
女	12	0.48 ± 0.19	0.46 ± 0.10
<i>t</i>		0.361	0.327
<i>P</i>		0.720	0.745
疣体位置			
肛周	12	0.51 ± 0.16	0.47 ± 0.09
生殖器	26	0.50 ± 0.19	0.48 ± 0.11
会阴	10	0.49 ± 0.17	0.49 ± 0.08
混合	2	0.52 ± 0.15	0.50 ± 0.07
<i>F</i>		0.031	0.101
<i>P</i>		0.993	0.959
病程 (月)			
< 3	24	0.53 ± 0.14	0.46 ± 0.08
≥ 3	26	0.49 ± 0.15	0.49 ± 0.11
<i>t</i>		0.973	1.095
<i>P</i>		0.336	0.279
疣体数量 (个)			
< 10	39	0.52 ± 0.13	0.48 ± 0.11
≥ 10	11	0.54 ± 0.17	0.47 ± 0.12
<i>t</i>		0.421	0.261
<i>P</i>		0.676	0.795
疣体直径 (mm)			
< 10	40	0.63 ± 0.07	0.66 ± 0.09
≥ 10	10	0.35 ± 0.04	0.31 ± 0.05
<i>t</i>		12.104	11.790
<i>P</i>		< 0.001*	< 0.001*
HPV 感染类型			
低危型	27	0.71 ± 0.12	0.74 ± 0.11
高危型	23	0.64 ± 0.09	0.65 ± 0.09
<i>t</i>		2.299	3.130
<i>P</i>		0.026*	0.003*

注: **P* < 0.05

2.3 CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与组织大小和 HPV 类型的相关性 CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与疣体直径、HPV 感染类型呈反比 (*P* < 0.05), 见表 4。

2.4 miR-34a-5p、miR-203 表达水平对 CA 患者 HPV 感染类型的诊断效能 绘制 ROC 曲线发现,

miR-34a-5p、miR-203 表达水平均可用于诊断 CA 患者 HPV 感染类型, 其单一及联合诊断 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 依次为 0.683、0.785、0.804, 其中联合诊断 (并联) AUC 高于单一因子 (*P* < 0.05), 见表 5 和图 1。

表 4 CA 组 miR-34a-5p、miR-203 表达水平与组织大小和 HPV 类型的相关性

CA 特征	miR-34a-5p		miR-203	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
疣体直径	-0.858	< 0.001	-0.846	< 0.001
HPV 类型	-0.292	0.039*	-0.416	0.003*

注: **P* < 0.05

表 5 miR-34a-5p、miR-203 表达水平对 CA 患者 HPV 感染类型的诊断效能

因子	AUC	截断值	敏感性	特异性	<i>P</i>
miR-34a-5p	0.683	0.64	73.91	70.37	0.021*
miR-203	0.785	0.69	73.91	81.48	< 0.001
联合	0.804	-	73.91	85.19	0.001*

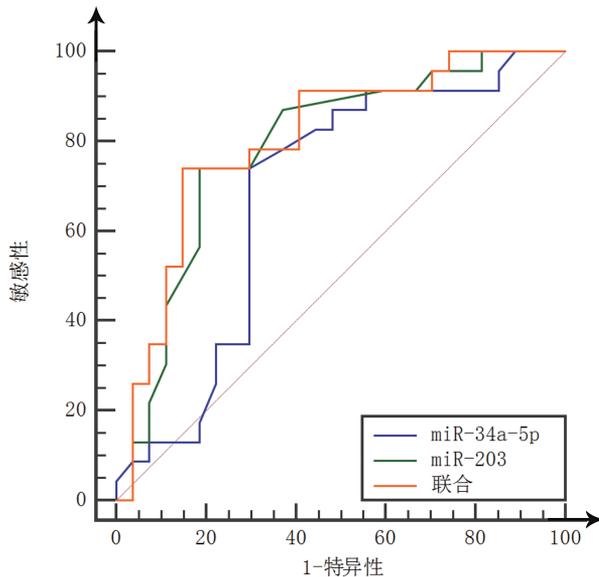
注: **P* < 0.05

图 1 miR-34a-5p、miR-203 表达水平诊断 CA 患者 HPV 感染类型的 ROC 曲线

3 讨论

CA 的具体发病机制尚不清楚,目前普遍认为其是 HPV 感染所致,以性活跃的青年男女为主要群体,可对其身心健康与安全构成重大威胁^[8]。HPV 作为 DNA 病毒,以人类为唯一、天然宿主,传染性极强,且目前尚无根除方法,已成为国家重点监测性病。HPV 按致癌风险性可分为高危型、低危型,低危型 HPV 病毒以 HPV6、HPV11 比较常见,也是 CA 最常见的 HPV 感染病毒类型,高危型以 HPV16、HPV18 常见,其可引起生殖器官肿瘤、鳞状上皮细胞癌等恶性肿瘤,是宫颈癌发生的主因^[9, 10]。因此,应高度重视 CA 患者 HPV 感染类型的鉴别诊断,而研究其临床特征与诊断方法至关重要^[11]。

miRNA 是一种单链非编码小分子 RNA,负责基因转录后调控,参与细胞增殖、凋亡和分化等生物学

行为,且其表达异常与多种疾病发生发展有关^[12]。miR-34a-5p 为 miRNA 一员,国外多项研究证明其在口腔鳞状细胞癌、头颈部鳞状细胞癌发展中有参与作用^[13, 14]。Zhu 等^[15]证明 miR-203 在宫颈癌细胞和肿瘤组织中的表达通常下调,作为抑癌基因参与宫颈癌发生发展过程,有望成为宫颈癌、CA 等 HPV 病毒感染所致疾病的标志物。Gao 等^[16]经实验证明 miR-34a-5p 在 CA 组织和 HPV HaCaT 细胞中的表达减少,可能通过靶向结合相关基因,影响 Notch1 信号通路,从而影响角质形成细胞增殖和侵袭等活动,并推测其可能是 CA 治疗潜在靶点。孔玉龙等^[17]经实验发现 miR-34a-5p 在 CA 皮损组织中表达异常降低,本研究结果与之相似,推测其可能是影响 CA 病情变化的重要因子,可能通过结合相关靶基因影响有关信号传导而发挥作用,但具体机制尚待未来深入分析。根据表 3, miR-34a-5p 与 CA 患者疣体直径和 HPV 感染类型有关,进一步做 Spearman 相关性分析发现,其与 CA 患者疣体直径和 HPV 感染类型危险度呈反比,提示 CA 患者疣体组织中 miR-34a-5p 表达水平越低,则疣体直径越大、HPV 类型为高危型的概率越高。miR-203 属于上皮特异性 miRNA,是一种新型的肿瘤分子,主要表达于皮肤和宫颈鳞状上皮细胞中,与皮肤细胞协同建立保护层,并在皮肤发育和功能维持中扮演重要角色,是皮肤最关键的调节基因之一。国外研究表明 miR-203 靶向生存素 mRNA 的 3'UTR 区,并直接抑制表皮组织中生存素的表达^[18]。Wang 等^[19]经动物实验发现 miR-203 表现出犬尿氨酸酶(kynureninase, KYNU)的反向表达动力学。miR-203 的过表达可以显著减少角质形成细胞中 M5 诱导的银屑病相关炎症因子的产生,从而抑制银屑病。Marthaler 等^[20]证明 miR-203 作为一种表皮增殖和分化的关键调节因子,在 HPV8 阳性疣状表皮发育不良(epidermodysplasia verruciformis, EV)病变中被强烈下调。本研究结果显示,miR-203 与疣体直径、HPV 感染类型有关,且其在 CA 组织中表达水平降低,可能是疣体组织增大、HPV 感染类型为高危型的概率增加的原因之一。

经相关性分析可知,CA 组织中 miR-34a-5p、miR-203 均与疣体大小和 HPV 感染类型危险性均存在

负相关关系,提示 CA 疣体增大、高危型 HPV 感染类型几率增加可能与 miR-34a-5p、miR-203 表达水平下调有关。疣体直径可经临床检查得知,但 HPV 感染类型需通过有效的检查手段获得。目前,染色镜检法、血清学试验法及 DNA 检查为 CA 患者 HPV 感染类型常用检测方法,各有其优势与缺陷,而探索更多简单、准确、低成本的诊断方法对 CA 病情及预后评估有益。本研究绘制 ROC 曲线分析 CA 组织中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平对其 HPV 感染类型的诊断效能,结果显示:miR-34a-5p、miR-203 均可作为 HPV 感染类型的诊断因子,0.64、0.69 是 HPV 感染类型为高危型的截断值,二者特异性、敏感性均在 70% 以上,可见其诊断 HPV 类型的特异性、敏感性较高。此外,miR-34a-5p、miR-203 单一及联合诊断的 AUC 依次为 0.683、0.785、0.804,结合图 1 可知,miR-34a-5p、miR-203 联合诊断效能最高,建议采取 qPCR 检测 HPV 类型时采取 miR-34a-5p、miR-203 联合检测方法,可提高诊断特异性,降低误诊率。

综上所述,CA 患者皮损中 miR-34a-5p、miR-203 表达水平较正常组织低,且与疣体直径、HPV 类型危险性呈负相关关系,临床上可将二者联合应用于 HPV 感染类型诊断中,丰富临床诊断 HPV 类型的方法,提高对 CA 患者 HPV 感染类型的诊断效能。本研究也存在一些不足,如样本量有限、未分析 miR-34a-5p 和 miR-203 表达水平对 CA 及预后等的诊断,亦未知 CA 皮损组织中 miR-34a-5p、miR-203 之间有无相关性等,这些均将在未来完善,为 CA 诊断以及靶向治疗方法研究提供更多理论依据。

参考文献:

[1] Ikenoyama Y, Hamada Y, Katoh D, et al. Rectal Condyloma Acuminatum[J]. Mayo Clin Proc, 2022, 97 (6) : 1156-1157.
 [2] 陈晨,朱琴芳,徐红星.人乳头瘤病毒基因亚型在尖锐湿疣患者及疑似患者中流行情况研究[J].皮肤病与性病,2022,44(2):107-111.
 [3] Wu S, Chen H. Anti-Condyloma acuminata mechanism of microRNAs-375 modulates HPV in cervical cancer cells via the UBE3A and IGF-1R pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 16 (3) : 3241-3247.
 [4] Badami E, Bus à R, Douradina B, et al. Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus infection and miRNA involvement: Perspectives for new therapeutic approaches[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28 (22) : 2417-2428.
 [5] Aftab M, Poojary SS, Seshan V, et al. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1) : 10323-10336.
 [6] Wang Y, Xu B, Shen X, et al. Diagnostic value of miR-153 and miR-203 in patients with cervical cancer and their correlation with

human papillomavirus infection[J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (8) : 9736-9742.
 [7] 中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国康复医学会皮肤性病委员会.中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021完整版)[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(4):359-374.
 [8] Mastutik G, Rahniayu A, Arista A, et al. p16INK4A expression in condyloma acuminata lesions associated with high-risk human papillomavirus infection[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22 (10) : 3219-3225.
 [9] 荆春霞,袁高亮,于蕾,等.miR-497-5p miR-3607-3p与宫颈癌合并高危型 HPV 感染的相关性分析[J].中国艾滋病性病,2024,30(2):167-171.
 [10] Shu Y, Yu Y, Ji Y, et al. Immunogenicity and safety of two novel human papillomavirus 4- and 9-valent vaccines in Chinese women aged 20-45 years: A randomized, blinded, controlled with Gardasil (type 6/11/16/18), phase III non-inferiority clinical trial[J]. Vaccine, 2022, 40 (48) : 6947-6955.
 [11] 张朝晖,李振守,李慧芳,等.尖锐湿疣患者组织中 miR-34a-5p、JAG1 的表达与 HPV 分型及复发相关[J].皮肤性病诊疗学杂志,2023,30(2):113-119.
 [12] 李燕华,陈菊萍,袁皓琛,等.miR-203 和 survivin 在尖锐湿疣患者组织中的表达及其与 HPV 分型的相关性[J].中国性科学,2021,30(1):132-135.
 [13] Qin H, Wang C, Hua Y. LINC01123 is associated with prognosis of oral squamous cell carcinoma and involved in tumor progression by sponging miR-34a-5p[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2022, 133 (1) : 50-59.
 [14] Li X, Zhao S, Fu Y, et al. MiR-34a-5p functions as a tumor suppressor in head and neck squamous cell cancer progression by targeting Flotillin-2[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17 (15) : 4327-4339.
 [15] Zhu Y, Huang Y, Liu M, et al. Epigallocatechin gallate inhibits cell growth and regulates miRNA expression in cervical carcinoma cell lines infected with different high-risk human papillomavirus subtypes[J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (3) : 1742-1748.
 [16] Gao Y, Yang M, Wei L, et al. MiR-34a-5p inhibits cell proliferation, migration and invasion through targeting JAG1/Notch1 pathway in HPV-Infected human epidermal keratinocytes[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26 (3) : 1851-1859.
 [17] 孔玉龙,袁廷艳,沈永强,等.尖锐湿疣患者皮损组织中微小 RNA-34a-5p 和程序性死亡分子 1 配体的表达及其临床意义[J].中国性科学,2022,31(5):145-150.
 [18] Labarrade F, Botto JM, Imbert IM. MiR-203 represses keratinocyte stemness by targeting survivin[J]. J Cosmet Dermatol, 2022, 21 (11) : 6100-6108.
 [19] Wang M, Wang Y, Zhang M, et al. Kynureninase contributes to the pathogenesis of psoriasis through pro-inflammatory effect[J]. J Cell Physiol, 2022, 237 (1) : 1044-1056.
 [20] Marthaler AM, Podgorska M, Feld P, et al. Identification of C/EBP α as a novel target of the HPV8 E6 protein regulating miR-203 in human keratinocytes[J]. PLoS Pathog, 2017, 13 (6) : e1006406.

· 综述 ·

高迁移率族蛋白 B1 在皮肤病中的研究进展

王以可, 王盈盈, 李保强

(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

【摘要】 高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box1 protein, HMGB1) 是一种丰富的非组蛋白核蛋白, 被认为是一种损伤相关的分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 发挥多种生物学作用。参与炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的发病机制。在各种刺激下, HMGB1 可从细胞核转运到细胞质和细胞外空间。此外, HMGB1 可与受体结合介导信号通路, 主要的受体包括 Toll 样受体和晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 两大类, 导致下游的炎症因子活化, 参与疾病的发展。近年来人们发现 HMGB1 可作为独特的生物标志物和预示疾病的转归。因此, 本文结合最新研究综述 HMGB1 在皮肤疾病中的研究进展。

【关键词】 高迁移率族蛋白 B1; 皮肤疾病; 自身免疫性疾病; 生物标志物; 炎症

中图分类号: R751 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.002

The research progress of high mobility group protein B1 in skin diseases

WANG Yike, WANG Yingying, LI Baoqiang

(The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei 067000, China)

【Abstract】 High mobility group box1 protein (HMGB1) is a prevalent non-histone nuclear protein. It is regarded as a damage-associated molecular pattern (DAMP) with various biological functions. It plays a role in the pathogenesis of cancer, autoimmune illnesses, and inflammatory diseases. Upon exposure to multiple stimuli, HMGB1 can translocate from the nucleus to the cytoplasm and extracellular milieu. Furthermore, HMGB1 can bind to receptors to mediate signaling pathways; the main receptors are receptor for advanced glycation end products (RAGE) and Toll-like receptors (TLRs), leading to the activation of downstream inflammatory factors and participating in the progression of the disease. Recently, HMGB1 has emerged as a distinctive biomarker and predict the outcome of the disease. Therefore, this article reviews the progress of HMGB1 in skin diseases based on the latest research.

【Key words】 High mobility group B1; Skin disease; Autoimmune disease; Biomarker; Inflammation

人类高迁移率族蛋白因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳体系中具有高迁移率且无聚集迹象而被命名, 目前其家族成员包括 HMGB、HMGN 和 HMGA 等, 它们在进化上高度保守^[1]。基因测序发现 HMGB1 基因位于人类 13q12 染色体上, 由 215 个氨基酸残基组成。HMGB1 由 2 个串联的 HMG 盒结构域及含有 30 个氨基酸的酸性羧基末端构成, 不同结构域生物学功能不同^[2]。正常情况下, HMGB1 主要位于细胞核并与染色质结合调节基因转录, 但在各种应激条件下, 它可以穿梭到细胞质, 然后进入细胞外空间发挥作用, 该过程涉及 HMGB1 的修饰及分泌机制^[1]。细胞外的 HMGB1 被认为是一种损伤相关分子模式, 它可以诱导细胞因子产生、激活免疫细胞或刺激抗体生成, 介导炎症和自身免疫性疾病。尽管报道了许多 HMGB1 受体, 但目前已被证实的有晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products,

RAGE) 和 TLR4 样受体 (Toll-like receptors, TLR4), 其他受体很可能是与 HMGB1 结合的分子的受体^[3]。RAGE 广泛分布于各种细胞, 与 DAMP 结合介导差异化细胞反应, 是先天免疫反应的重要组成部分。TLR4 是一种跨膜蛋白, TLR4 激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号后导致炎症细胞因子的合成和分泌。RAGE 和 TLR4 都可被视为模式识别受体。HMGB1 与受体结合后, 上调炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等的表达, 在各种疾病中发挥作用^[4]。目前 HMGB1 拮抗剂在实验性炎症疾病模型中取得成功, 人源化抗 HMGB1 单克隆抗体正处于临床开发阶段。近年来人们注意到 HMGB1 在多种皮肤病中表达升高, 本文主要综述 HMGB1 在皮肤疾病中的最新进展。

1 HMGB1 在皮肤病中的研究进展

1.1 HMGB1 与特应性皮炎 特应性皮炎 (atopic

【通信作者】 李保强, E-mail: dermlbq@126.com

【收稿日期】 2024-08-02

dermatitis, AD) 是一种慢性炎症性皮肤病, 与哮喘、过敏性鼻炎合称为特应性三联征。特应性皮炎发病机制与表皮基因突变、皮肤屏障功能障碍、免疫紊乱、脂质成分变化和皮肤微生物失衡等有关。Cuppari 等^[5]观察到特应性皮炎患儿外周血 HMGB1 水平与特应性皮炎评分、IL-17、IL-23 明显相关, 合并过敏性鼻炎和哮喘患者中 HMGB1 表达水平更高, 提示 HMGB1 水平可能与炎症性疾病相关。此外, AD 患者的皮损中细胞外 HMGB1 水平与上皮细胞膜 TLR4 和上皮细胞核 p65 呈正相关, 推测 HMGB1-TLR4 轴与 AD 炎症反应有关^[6]。动物实验发现多种 HMGB1 抑制剂可以减轻 AD 小鼠模型中的炎症和瘙痒并下调 HMGB1、RAGE、TLR4 及炎症细胞因子的水平^[7-9]。基于上述研究, 合理推测 HMGB1 通过与受体结合后激活下游信号传导, 由此, 阻断 HMGB1 及其后续级联反应有可能成为治疗 AD 的潜在方向。

1.2 HMGB1 与银屑病

角质形成细胞和免疫细胞损伤后会释放出促炎介质, 而这些促炎介质又通过与受体相互作用发挥其炎症活性或作为警报素反过来刺激其他促炎介质的释放形成正反馈, 最终导致细胞损伤。越来越多的证据表明 HMGB1 在银屑病中充当一种警报素或危险信号。Chen 等^[10]首次将 HMGB1 与寻常型银屑病关联。Bergmann 等^[11]发现对寻常型银屑病进行规范治疗后 HMGB1 水平下降。此外 HMGB1 与 IL-33 显著相关^[12]。最近的研究表明 HMGB1 可以作为银屑病严重程度和进展为银屑病关节炎的潜在标志^[13]。Watanabe 等^[14]还发现泛发性脓疱型银屑病患者血清和皮肤中 HMGB1 表达水平高于寻常型银屑病患者。银屑病病变处 HMGB1 的阳性染色高于健康皮肤, 此外, 外周血中表达 RAGE 的 CD₈⁺T 细胞和 CD₄⁺Treg 细胞的数量增加与血清 HMGB1 水平相一致, 这表明 HMGB1-RAGE 轴可能参与银屑病的发病机制^[15]。动物模型中也得到同样的结论, 咪喹莫特诱导的银屑病小鼠注射 HMGB1 后皮损加重^[16]。动物实验发现依那西普可减轻银屑病小鼠的病理改变和炎症, 并降低 HMGB1、RAGE、LR4 表达, 依那西普的抗银屑病作用可能与阻断 HMGB1 信号通路有关^[17]。IL-17A 被认为是介导银屑病发病机制的主要炎症细胞因子, 最新研究表明银屑病患者外周血 HMGB1、TLR4、IL-23 和 IL-17A 水平升高, 并且证实它们之间存在明显相关性。Zhu 等^[18]提出 HMGB1-TLR4-IL-23-IL-17A 通路可能在银屑病发病机制中产生作用。基于上述研究, HMGB1 可通过与受体结合参与银屑病的炎症反应。银屑病的治疗已进入靶向药物时代, 使用针对 DAMP

的抗体, 以及抑制受体或下游信号通路, 有望成为治疗银屑病的突破口。

1.3 HMGB1 与皮肤血管炎

前期研究显示, 过敏性紫癜和荨麻疹性血管炎患者血清 HMGB1 水平显著升高, 过敏性紫癜患者皮损内皮细胞中观察到大量 HMGB1 表达^[19]。Chen 等^[19]推测, HMGB1 可能是通过激活 NF- κ B 通路, 诱导人皮肤微血管内皮细胞 TNF- α 和 IL-6 的产生, 而成为内皮炎症的重要介质。此外, 过敏性紫癜合并肾损害的患者 HMGB1 水平高于无肾损害患者, HMGB1 水平与 C 反应蛋白和 D-二聚体呈正相关, 因此推测 HMGB1 与疾病进展及高凝状态有关^[20]。建立血管炎小鼠模型发现 HMGB1 阻断剂可有效抑制小鼠皮肤病变中炎症细胞浸润和细胞因子表达^[21]。最近研究表明, IgA 血管炎 (IgA vasculitis, IgAV) 患者血清 HMGB1 可作为疾病活动的潜在标志。合并肾脏受累的 IgAV 患者的尿液中的 HMGB1 浓度会更高, 提示尿液中的 HMGB1 浓度可能在预测紫癜性肾炎方面有一定潜力^[22]。HMGB1 与皮肤血管炎的联系仍需要深入研究。

1.4 HMGB1 与痤疮

痤疮由于好发于面部, 对患者生活质量和心理健康会产生负面影响。膜突蛋白 (moesin) 被认为是高迁移率族蛋白诱导内皮细胞高通透性和炎症反应所必需的细胞骨架蛋白^[23]。痤疮患者血清中的 HMGB1 和膜突蛋白水平显著高于对照组, 两者存在显著相关性, Salem 等^[24]提出 HMGB1-RAGE-moesin 轴可能与痤疮的发病有关。

1.5 HMGB1 与白癜风

白癜风发病机制目前仍不清楚。研究证实皮肤中黑素细胞受到外界刺激后可释放 HMGB1, HMGB1 会进一步诱导角质形成细胞分泌趋化因子 C-X-C-基元配体 16 (CXCL16) 和 IL-8, 其中 RAGE 被认为是介导 HMGB1 促炎作用的关键受体^[25]。经 HMGB1 处理后的离体皮肤组织黑素细胞消失, 白癜风患者外周血和病变皮肤组织中均检测到 HMGB1 的表达^[26]。国内学者通过对非节段性白癜风的研究发现血清 HMGB1 水平可作为可靠的评估活动性和严重程度的生物标志物^[27]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是保护细胞免受氧化损伤的关键转录因子, HMGB1 通过降低 Nrf2 及其下游抗氧化基因的表达, 从而诱导黑素细胞凋亡^[28]。由此推测, 氧化应激作用下 HMGB1 的释放增加, HMGB1 加剧黑素细胞凋亡和降低黑素形成相关分子的水平及自噬通路的激活, 最终导致白癜风发病^[29]。

1.6 HMGB1 与斑秃

斑秃和白癜风都属于自身免疫性疾病, 研究发现, 斑秃患者中血清及皮损组织中的 HMGB1 表达量增加, Lee 等^[30]还观察到 HMGB1 表达

水平与患者发病、拔发试验、治疗反应等临床特征相一致。实验表明斑秃中的 HMGB1 来自活化的巨噬细胞和毛囊外根鞘细胞^[31]。Mustafa 等^[32]认为 HMGB1 水平可被视为斑秃严重程度的独立预测因素。针对 HMGB1 的研究可能会为斑秃患者提供新的治疗靶点。

1.7 HMGB1 与重症药疹 重症药疹主要包括 Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)、急性泛发性发疹性脓疱病及药物超敏反应综合征, 此前已有研究报道显示, HMGB1 水平在重症药疹患者中升高。Carr 等^[33]对来自 3 个不同地区的样本研究发现, SJS/TEN 患者血清 HMGB1 表达水平升高, 其中一组患者样本水疱液中的 HMGB1 水平高于血清。Carr 等^[33]还观察到角质形成细胞释放 HMGB1 可能发生在表皮脱离之前, HMGB1 在靠近基底层残留而在表皮浅层中的表达减少提示 HMGB1 在真表皮分离中可能起到促进作用。已有报道显示 TNF- α 抑制剂可用于 SJS/TEN 的治疗, 体外模型证实依那西普在减轻 TNF- α 诱导的角质形成细胞死亡的同时, 也显著减少 HMGB1 释放^[34]。HMGB1 被认为是重症药疹的潜在生物标志物, 患者的血清、疱液及皮损中均可表达。

1.8 HMGB1 与黑色素瘤 研究发现 HMGB1 与细胞增殖密切相关, 并且由于其促进细胞迁移的能力, 可能直接参与肿瘤细胞转移。前期研究表明, 与正常皮肤和痣组织相比, 黑色素瘤标本中检测到 HMGB1 过表达, 黑色素瘤的疾病分期与 HMGB1 表达水平呈明显正相关^[35]。应用甘草酸治疗黑色素瘤肺转移小鼠显示 HMGB1 及其受体 RAGE 和 TLR4 的表达水平均下降, 推测甘草酸通过调节 HMGB1/RAGE 和 HMGB1/TLR-4 信号转导参与肿瘤转移^[36]。此外, 现有数据显示, 利用抗 RAGE 抗体可有效抑制肿瘤生长和黑色素瘤细胞迁移^[37]。miRNA 是一种小型单链非编码 RNA 分子, miR-548b 过度表达会抑制黑色素瘤细胞的生长、迁移和侵袭。研究发现, HMGB1 是 miR-548b 的靶标, miR-548b 通过抑制 HMGB1 充当人类黑色素瘤中的抑癌 miRNA^[38]。截至目前, 对皮肤黑色素瘤的研究认为 HMGB1 是一种预后标志物和治疗靶点。通过对 HMGB1/RAGE、HMGB1/TLR-4、HMGB1/miRNA 相关性研究可能为黑素瘤生物治疗提供新的理论支撑。

1.9 HMGB1 和其他皮肤病 研究表明, 健康人和大疱性类天疱疮患者对比, 血清 HMGB1 水平在天疱疮患者中显著升高, 同时患者皮损中可检测到 HMGB1 在细胞质中的丰富表达, 其受体 RAGE 表达强阳性^[39]。由此推测 HMGB1 及其受体 RAGE 相互作用可能参与

天疱疮中的炎症反应和组织损伤。皮肤型红斑狼疮患者普遍存在光敏性, 暴露于紫外线是一种诱因和加重因素。研究表明 SLE 患者暴露于紫外线后, HMGB1 释放量会进一步增加, 推测可能的原因是紫外线照射诱导角质形成细胞凋亡, HMGB1 从细胞核向细胞质易位有关^[40]。

2 结语

综上所述, HMGB1 已被证实参与了炎症性皮肤病、自身免疫性皮肤病和皮肤肿瘤等多种皮肤疾病的发病。在许多皮肤病中, 血清 HMGB1 的表达水平与疾病的严重程度呈正相关。随着研究深入, HMGB1 可能成为一种与疾病相关的生物标志物。此外, 越来越多的生物疗法应用于各个领域, 靶向针对 HMGB1 可以为患者提供更加精准的治疗方法。

参考文献:

- [1] Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54 (2): 91-102.
- [2] Ge Y, Huang M, Yao YM. The Effect and Regulatory Mechanism of High Mobility Group Box-1 Protein on Immune Cells in Inflammatory Diseases[J]. *Cells*, 2021, 10 (5): 1044.
- [3] Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 484.
- [4] Watanabe H, Son M. The Immune Tolerance Role of the HMGB1-RAGE Axis[J]. *Cells*, 2021, 10 (3): 564.
- [5] Cuppari C, Manti S, Salpietro A, et al. HMGB1 levels in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27 (1): 99-102.
- [6] Wang Y, Weng H, Song JF, et al. Activation of the HMGB1/TLR4/NF κ B pathway may occur in patients with atopic eczema[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (3): 2714-2720.
- [7] Zhou L, Yuan X, Hu Y, et al. Blockade of HMGB1 Reduces Inflammation and Pruritus in Atopic Dermatitis by Inhibiting Skin Fibroblasts Activation[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185 (2): 170-181.
- [8] 高祯濂, 晋红中. 高迁移率族蛋白 B1 在皮肤疾病发生发展中的作用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16 (4): 403-407.
- [9] Watanabe K, Karuppagounder V, Arumugam S, et al. Pruni cortex ameliorates skin inflammation possibly through HMGB1-NF κ B pathway in house dust mite induced atopic dermatitis NC/Nga transgenic mice[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 56 (3): 186-194.
- [10] Chen T, Guo ZP, Li L, et al. Increased HMGB1 serum levels and altered HMGB1 expression in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305 (3): 263-267.
- [11] Bergmann C, Strohbuecker L, Lotfi R, et al. High mobility group box 1 is increased in the sera of psoriatic patients with disease progression[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30 (3): 435-441.

- [12] Borsky P, Fiala Z, Andrys C, et al. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8465083.
- [13] Yildirim D, Baykul M, Edek YC, et al. Could serum HMGB1 levels be a predictor associated with psoriatic arthritis?[J]. *Biomark Med*, 2023, 17 (20): 871-880.
- [14] Watanabe T, Yamaguchi Y, Watanabe Y, et al. Increased level of high mobility group box 1 in the serum and skin in patients with generalized pustular psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2020, 47 (9): 1033-1036.
- [15] Strohbuecker L, Koenen H, van Rijssen E, et al. Increased dermal expression of chromatin-associated protein HMGB1 and concomitant T-cell expression of the DNA RAGE in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2019, 9: 7-17.
- [16] Chen T, Fu LX, Guo ZP, et al. Involvement of high mobility group box-1 in imiquimod-induced psoriasis-like mice model[J]. *J Dermatol*, 2017, 44 (5): 573-581.
- [17] Li S, Li G, Li X, et al. Etanercept ameliorates psoriasis progression through regulating high mobility group box 1 pathway[J]. *Skin Res Technol*, 2023, 29 (4): e13329.
- [18] Zhu X, Dou Y, Lin Y, et al. HMGB1 regulates Th17 cell differentiation and function in patients with psoriasis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12 (2): e1205.
- [19] Chen T, Guo ZP, Wang WJ, et al. Increased serum HMGB1 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23 (6): 419-423.
- [20] 王凤英, 蒋星美, 鲁曼. 高迁移率族蛋白 1 在过敏性紫癜患儿血清中的表达及意义 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17 (8): 792-795.
- [21] Wang J, Fu L, Yang H, et al. The Anti-inflammatory Effects of HMGB1 Blockades in a Mouse Model of Cutaneous Vasculitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2032.
- [22] Held M, Kozmar A, Sestan M, et al. Insight into the Interplay of Gd-IgA1, HMGB1, RAGE and PCDH1 in IgA Vasculitis (IgAV) [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (8): 4383.
- [23] Lee W, Kwon OK, Han MS, et al. Role of moesin in HMGB1-stimulated severe inflammatory responses[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114 (2): 350-363.
- [24] Salem RM, El-Fallah AA, Shaker R. HMGB1-RAGE-moesin axis may be indicted for acne vulgaris[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21 (4): 1642-1646.
- [25] Cui T, Zhang W, Li S, et al. Oxidative Stress-Induced HMGB1 Release from Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139 (10): 2174-2184.e4.
- [26] Kim JY, Lee EJ, Seo J, et al. Impact of high-mobility group box 1 on melanocytic survival and its involvement in the pathogenesis of vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176 (6): 1558-1568.
- [27] He K, Wu W, Wang X, et al. Circulatory levels of alarmins in patients with non-segmental vitiligo: Potential biomarkers for disease diagnosis and activity/severity assessment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1069196.
- [28] Mou K, Liu W, Miao Y, et al. HMGB1 deficiency reduces H2O₂-induced oxidative damage in human melanocytes via the Nrf2 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (12): 6148-6156.
- [29] Wei G, Pan Y, Wang J, et al. Role of HMGB1 in Vitiligo: Current Perceptions and Future Perspectives[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15: 2177-2186.
- [30] Lee Y, Lee HE, Shin JM, et al. Clinical significance of serum high-mobility group box 1 level in alopecia areata[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69 (5): 742-747.
- [31] Shin JM, Choi DK, Sohn KC, et al. Double-stranded RNA induces inflammation via the NF- κ B pathway and inflammasome activation in the outer root sheath cells of hair follicles[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44127.
- [32] Mustafa AI, Khashaba RA, Fawzy E, et al. Cross talk between oxidative stress and inflammation in alopecia areata[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20 (7): 2305-2310.
- [33] Carr DF, Wang CW, Bellón T, et al. Serum and blister-fluid elevation and decreased epidermal content of high-mobility group box 1 protein in drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181 (1): 166-174.
- [34] Nwukie G, Olsson-Brown A, Aboheimeid N, et al. TNF- α induced extracellular release of keratinocyte high-mobility group box 1 in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Biomarker and putative mechanism of pathogenesis[J]. *J Dermatol*, 2023, 50 (9): 1129-1139.
- [35] Li Q, Li J, Wen T, et al. Overexpression of HMGB1 in melanoma predicts patient survival and suppression of HMGB1 induces cell cycle arrest and senescence in association with p21 (Waf1/Cip1) up-regulation via a p53-independent, Sp1-dependent pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (15): 6387-6403.
- [36] Hiramoto K, Yamate Y, Goto K, et al. Glycyrrhizin ameliorates melanoma cell extravasation into mouse lungs by regulating signal transduction through HMGB1 and its receptors[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 69 (1): 52-60.
- [37] Syed DN, Aljohani A, Waseem D, et al. Ousting RAGE in melanoma: A viable therapeutic target?[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 49: 20-28.
- [38] Feng XE. miR-548b Suppresses Melanoma Cell Growth, Migration, and Invasion by Negatively Regulating Its Target Gene HMGB1[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36 (2): 189-201.
- [39] Li JY, Lu YH, Zhang LW, et al. Increased Serum High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Concentration and the Altered Expression of HMGB1 and Its Receptor Advanced Glycation Endproducts in Pemphigus[J]. *Ann Dermatol*, 2017, 29 (1): 121-123.
- [40] Abdulhad DA, Westra J, Reefman E, et al. High mobility group box1 (HMGB1) in relation to cutaneous inflammation in systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Lupus*, 2013, 22 (6): 597-606.

银屑病生物制剂的药物留存现状

潘之, 张玉琴, 雒玉辉

(甘肃省中医院皮肤疮疡科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 生物制剂治疗银屑病过程中, 一些患者会因不同原因停药, 主要原因为用药过程中疗效下降。治疗银屑病的生物制剂的药物留存时间 (drug survival time) 存在差异, 多种因素可影响生物制剂的药物留存 (drug survival), 近年来有学者关注此类问题, 并进行了相关研究, 本文综述了近年来的相关研究, 以期在国内为优化银屑病的生物制剂治疗提供参考。

【关键词】 银屑病; 生物制剂; 药物留存; 药物留存时间; 药物留存率

中图分类号: R758.63 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.003

The drug survival of biologics in psoriasis treatment

PAN Zhi, ZHANG Yuqing, LUO Yuhui

(Department of Dermatology, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou, Gansu, China, 730000)

【Abstract】 Biologic may diminish in efficacy over time in the treatment of psoriasis, which is a primary reason for discontinuation, although many other factors may lead to the discontinuation. The drug survival of the biologics varies, and many factors affect the drug survival of the biologics. These concerns have garnered significant attention, and related researches were published. The paper reviews the related researches in order to provide a reference for the biological regimen of psoriasis in China.

【Key words】 Psoriasis; Biologic; Drug survival; Drug survival time; Drug survival rate

银屑病是一种常见的红斑鳞屑性皮肤病, 近些年来相关生物制剂的临床应用为治疗银屑病提供了有效手段, 但长期使用生物制剂治疗银屑病的过程中很可能出现疗效下降, 疗效下降成为了导致停药的主要因素, 影响了用药的依从性及持续性^[1]。有学者认为生物制剂治疗银屑病的疗效下降可能与抗药抗体的产生有关^[2]。

治疗银屑病的生物制剂根据所阻断的细胞因子靶点的差异, 常可分为: TNF- α 抑制剂 (tumor necrosis factor- α antagonist), 如阿达木单抗 (adalimumab)、英夫利西单抗 (infliximab)、依那西普 (etanercept)、赛妥珠单抗 (certolizumab); IL-12/23 抑制剂 (interleukin-12/23 antagonist), 如乌司奴单抗 (ustekinumab); IL-17A 抑制剂 (interleukin-17A antagonist), 如司库奇尤单抗 (secukinumab)、依奇珠单抗 (ixekizumab); IL-17RA 抑制剂 (interleukin-17RA antagonist), 如布罗达单抗 (brodalumab); IL-23 抑制剂 (interleukin-23 antagonist), 如古赛奇尤单抗 (guselkumab)、瑞莎珠单抗 (risankizumab)、替拉珠单抗 (tildrakizumab)^[3, 4]。

药物留存 (drug survival) 是指患者从某药物开始到终止使用的时间, 用以评价药物的有效性、

疗效持续性、安全性。药物留存时间 (drug survival time) 特指患者持续使用某药物的时长, 药物留存率 (drug survival rate) 指某用药群体在用药一定时间后, 依然在使用该药物的百分率^[5]。治疗银屑病的生物制剂的药物留存问题已受到关注, 辨别生物制剂药物留存的影响因素和如何优化生物制剂的药物留存已成为研究热点。此类生物制剂的药物留存已对银屑病的慢性病健康管理提出了新的课题, 已有学者通过不同的角度进行了探索。

1 不同生物制剂的药物留存状况

治疗银屑病不同生物制剂的药物留存状况存在差异, 但笔者暂未查到能证明此类差异的随机对照研究。从目前的涉及药物留存的观察性研究的结果来看, IL-12/23 抑制剂和 IL-23 抑制剂的药物留存时间长于 IL-17A 抑制剂和 TNF- α 抑制剂, 而 IL-17A 抑制剂长于 TNF- α 抑制剂。

Ahmed 等^[6]通过 Meta 分析, 综合 798 份研究, 针对伴或不伴有银屑病性关节炎的成年人银屑病病例, 对常见的治疗银屑病的生物制剂乌司奴单抗、阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗、司库奇尤单抗、依奇珠单抗的药物留存状况进行了研究。在用药后第 1、2、5 年的时间点, 通过两两对比的方法,

【通信作者】 张玉琴, E-mail: 605493484@qq.com; 雒玉辉, E-mail: 79251751@qq.com

【基金项目】 甘肃省卫生健康委员会卫生行业项目 (GSWSKY2020-67)

【收稿日期】 2024-06-13

发现在 TNF- α 抑制剂中第 5 年的阿达木单抗的药物留存率高于依那西普和英夫利西单抗；阿达木单抗与依那西普、英夫利西单抗两两相比，在第 2 年的药物留存率无显著差异；第 1 年的司库奇尤单抗的留存率高于依奇珠单抗，而在第 1 年的司库奇尤单抗的药物留存率与其他 TNF- α 无显著差异，但因缺乏第 2 年和第 5 年的数据，遂只能得出司库奇尤单抗第 1 年对比结论；在第 1 年的乌司奴单抗的药物留存率较司库奇尤单抗更高，而在第 2 与第 5 年，乌司奴单抗的药物留存率依然优于以上 TNF 抑制剂。总之此研究表明：乌司奴单抗的药物留存时间比以上 TNF- α 和 IL-17 抑制剂更长；此外在 TNF- α 中阿达木单抗的第 5 年的药物留存率更高，证明其比英夫利昔单抗和依那西普的长期疗效更稳定。

Daniel 等^[7]综述了 2010 ~ 2016 年发表的 36 份研究，涉及的银屑病病例超过 4 千例，通过比较药物留存时间中位数和 1 ~ 5 年的药物留存率，研究乌司奴单抗、依那西普、阿达木单抗、英夫利西单抗的药物留存状况，其中乌司奴单抗的药物留存时间中位数最长，为 38 个月，阿达木单抗为 36.5 个月，英夫利西单抗为 26.6 个月，依那西普为 24.7 个月。以上药物在不同研究中 1 ~ 5 年的平均药物留存率均逐年降低，乌司奴单抗在第 1、3、5 年的药物留存率分别为 87%、70%、47%，英夫利西单抗分别为 66%、46%、38%，依那西普分别为 69%、51%、36%。以上证明在 1 ~ 5 年的用药过程中，TNF 抑制剂的药物留存率下降比乌司奴单抗明显。

一项 2021 年发表的涉及葡萄牙、西班牙、意大利、瑞士、捷克、加拿大、美国的多中心队列研究对近年来面世的生物制剂，包括乌司奴单抗、司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗达单抗、古塞奇尤单抗等治疗中重度银屑病的药物留存情况进行了研究。在用药 12 个月后，瑞莎珠单抗的留存率最高为 96.4%，古塞奇尤单抗为 92.0%，乌司奴单抗为 89.9%，布罗达单抗为 89.0%，依奇珠单抗为 86.7%，司库奇尤单抗最低为 85.5%；在用药 18 个月后，仍有 IL-23 抑制剂的药物留存率达到了 90% 以上，瑞莎珠单抗最高为 96.4%，古塞奇尤单抗为 91.1%，布罗达单抗为 86.3%，乌司奴单抗为 86.1%，依奇珠单抗为 82.0%，司库奇尤单抗为 79.9%；在用药 24 个月时，古塞奇尤单抗的药物留存率最高，为 90.2%，在用药 24 个月时，药物留存率最低的药物是布罗达单抗，为 64.7%，司库奇尤单抗为 77.5%。此研究显示 IL-23 抑制剂的药物留存时间更具优势^[8]。

2 影响药物留存的因素

2.1 患者的因素 目前的研究表明治疗银屑病的生物制剂的药物留存的负面影响因素主要包括肥胖、患者为女性，还有研究表明高血压、糖尿病、血脂异常也是导致此类药物留存时间缩短的负面影响因素。一项法国的研究比较了 931 名中重度银屑病患者中，肥胖（BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ ）的患者和非肥胖患者在接受一线生物制剂治疗后生物制剂的药物留存情况，受试的患者接受了 4 种生物制剂的治疗，包括阿达木单抗、乌司奴单抗、依那西普、英夫利西单抗，研究显示在使用阿达木单抗的患者中，肥胖者与非肥胖患者的药物留存时间无显著差异，而其他 3 种生物制剂的药物留存时间在肥胖者中更低。停药的主要原因是疗效下降，占停药原因的 62%^[9]。一项德国的研究（共纳入 67 名斑块状银屑病患者，涉及的生物制剂包括阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗、乌司奴单抗、依法利珠单抗）表明患有高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖中至少一种疾病的患者的生物制剂的药物留存时间比无以上疾病者短^[10]。一加拿大的 Meta 分析表明肥胖和患者为女性是导致治疗银屑病的生物制剂的药物留存时间缩短的确切因素，而关节病型银屑病是引起生物制剂的药物留存时间延长的因素^[11]。

2.2 生物制剂疗效及药品不良事件 治疗银屑病的生物制剂的药物留存与此类药物的疗效有关，此外，药物的不良反应也会缩短药物留存时间。一份西班牙的时长 4 年的回顾性研究，涉及的生物制剂包括阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、乌司奴单抗，发现在治疗 16 周后，达到 PASI75 到 PASI90 的治疗目标是引起生物制剂药物留存时间延长的因素^[12]。一英国的回顾性研究表明，药品不良事件是引起生物制剂停药的重要因素，在一线生物制剂因不良事件而停药后，转换使用二线生物制剂时因不良事件而停药的可能性会高出 2.5 倍^[1]。

3 优化生物制剂的药物留存的探索

一些研究已探索了优化生物制剂的药物留存，包括调整生物制剂的用药剂量及频次、联合其它系统用药及光疗、生物制剂转换。

3.1 注射周期或剂量的调整 有研究表明，对于部分治疗银屑病的生物制剂在达到一定疗效后，适时减少剂量对此类药物的留存和药物不良反应没有显著影响；也有研究表明适当增加部分生物制剂的用量可以延长其药物留存时间。一项西班牙的观察性研究共纳入病史至少为 6 个月的 303 名成年中重度银屑病患者，使用的生物制剂包括依那西普、阿达木单抗、乌司奴单抗。在治疗 12 周后，有 38.0%

的患者依然使用标准剂量,有 30.7% 的患者减少了剂量(此研究中的减少剂量均以延长用药周期的方式实现),有 26.1% 的患者增加了剂量。治疗 12 周后,71.6% 的接受标准剂量的患者达到了 PASI75 的标准,有 86.9% 的接受减量的银屑病患者达到了 PASI75 的标准,增加剂量的患者为 70.1%。与无剂量调整的患者相比,在剂量调整的患者中并没有发现药物留存时间的明显差异,而始终以标准剂量用药的患者中的不良事件发生率比剂量调整的更高。因此研究者认为生物制剂治疗银屑病在达到较好疗效后(两次随访后达到 PASI90 或 PASI < 3),可酌情减少剂量,因为适时地减少剂量对药物留存时间和不良事件的发生率无明显负面影响^[12]。一项西班牙的超过 4 年的回顾性研究,共纳入 427 名慢性斑块状银屑病患者,涉及的生物制剂包括阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、乌司奴单抗,这项研究发现英夫利昔单抗的剂量增加可以延长其药物留存时间,但增加其他 3 种生物制剂的剂量,不能延长其药物留存时间^[13]。

3.2 联合其他治疗 联合生物制剂治疗银屑病的其他方案主要包括联合传统系统用药、联合光疗等。在目前联合治疗的方案中,生物制剂联合甲氨蝶呤治疗的相关临床数据最多,但联合治疗对于此类药物的药物留存的影响暂无肯定结论。一项收集了以色列、意大利、奥地利、捷克、荷兰 5 国数据的多中心的回顾性研究,共涉及生物制剂治疗记录 9922 份,其中 982 份(9.9%)治疗记录中涉及了联合治疗,而生物制剂联合甲氨蝶呤治疗 716 例,占到了联合治疗的 72.9%,其余的 27.1% 的联合治疗包括联合 UVB(10%)、阿维 A(9.1%)、环孢素(6.2%),还有 1.8% 包括 PUVA、第二种生物制剂以及延胡索酸。生物制剂联合甲氨蝶呤治疗时,第 1 年的生物制剂的药物多在 70% 以上,而在第 2 年、第 3 年和第 4 年的生物制剂的药物留存率分别为 0 ~ 77%、0 ~ 72% 和 0 ~ 67%,而这与一些研究结果中单用生物制剂的药物留存率相当。使用联合治疗的病例中,有 72.9% 的患者接受了甲氨蝶呤的联合治疗,而在接受甲氨蝶呤联合治疗的患者中有 62.5% 患有银屑病性关节炎。对于其他联合治疗方式对于生物制剂药物留存的作用,此研究未得出更为确切的结论^[14, 15]。有学者^[16]认为甲氨蝶呤与生物制剂联用能够减少抗药抗体的产生,有利于维持生物制剂的临床疗效。

3.3 生物制剂转换 生物制剂转换(biologic

switch)是指因某种原因以一种生物制剂替代此前的生物制剂^[17]。生物制剂转换对于生物制剂药物留存的影响的研究结论尚不统一。在一项以色列的观察性研究中(涉及的生物制剂包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗、乌司奴单抗),依那西普在作为二线生物制剂时,其药物留存时间明显较一线药物使用时短,阿达木单抗在作为二线与三线生物制剂使用时,其药物留存时间明显较一线使用时短,而英夫利昔单抗和乌司奴单抗作为二线及三线药物使用时,药物留存时间没有明显的下降^[18]。一项德国的研究共涉及 67 名中重度银屑病患者共 125 份治疗记录,使用生物制剂包括:阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普与依法利珠单抗、乌司奴单抗,此研究对比发现初次使用生物制剂的药物留存时间与非初次使用的情况没有显著差异^[10]。丹麦的一项长达 10 年的回顾性研究中,共涉及接受阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、乌司奴单抗治疗的 1277 名寻常型银屑病患者,此研究发现曾接受过生物制剂治疗的患者若转换使用以上 4 种生物制剂,其药物留存时间比无生物制剂治疗史的患者更短,生物制剂转换对乌司奴单抗及依那西普的药物留存时间的影响更为显著,在转换使用乌司奴单抗后,乌司奴单抗失去了药物留存方面的优势,其药物留存时间与英夫利昔单抗、阿达木单抗相当^[19]。

4 总结

研究表明治疗银屑病的生物制剂的药物留存状况有差异,生物制剂的药物留存受多因素影响,有学者通过联合治疗、生物制剂转换、用法用量的调整等为优化生物制剂的药物留存做出了探索。因此生物制剂的出现对于银屑病的慢病管理提出了更高要求,要加强慢性病健康教育,在医患配合的前提下,动态实现银屑病的达标治疗。

治疗银屑病的生物制剂停药的最常见原因是疗效下降,但真实世界中导致停药的因素还有经济问题、保险问题、达到预期疗效、药物不良反应等,因此不能将药物留存时间或药物留存率作为衡量生物制剂优劣的唯一指标,其临床意义要辩证地理解^[20]。在银屑病的慢性病健康管理中,也需要适时随访患者,兼顾这些实际因素,使生物制剂的疗效最优化。

目前鲜有国内关于银屑病生物制剂的药物留存的研究报道,期待国内出现符合国情的此类研究,以指导此类药品在我国的使用,使其更安全、稳定、经济、持久地发挥疗效。

参考文献:

- [1] Navarini AA, French LE. Survival of Second-Line Biologics in Psoriasis: The British BADBIR Registry Data Informs Daily Practice[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138 (4) : 726-728.
- [2] Levin EC, Gupta R, Brown G, et al. Biologic fatigue in psoriasis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25 (1) : 78-82.
- [3] Smith CH, Yiu Z, Bale T, et al. British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183 (4) : 628-637.
- [4] Hu Y, Chen Z, Gong Y, et al. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38 (3) : 191-199.
- [5] Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, et al. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan[J]. *J Dermatol*, 2020, 47 (1) : 33-40.
- [6] Mourad AI, Gniadecki R. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 625755.
- [7] No DJ, Inkeles MS, Amin M, et al. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review[J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 29 (5) : 460-466.
- [8] Torres T, Puig L, Vender R, et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22 (4) : 567-579.
- [9] Assan F, Tubach F, Arlegui H, et al. First-Line Biologic Therapy and Obesity in Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Prospective Multicenter Cohort Psobioteq[J]. *Dermatology*, 2021, 237 (3) : 338-346.
- [10] Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis[J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55 (3) : 296-302.
- [11] Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, et al. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181 (3) : 450-458.
- [12] Llamas-Velasco M, Daudén E. Reduced doses of biological therapies in psoriasis may increase efficiency without decreasing drug survival[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33 (6) : e14134.
- [13] Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, et al. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis) : A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74 (6) : 1066-1072.
- [14] Busard CI, Cohen AD, Wolf P, et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32 (2) : 245-253.
- [15] Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135 (11) : 2632-2640.
- [16] Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (4) : 444-447.
- [17] Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11 (6) : 531-541.
- [18] Shalom G, Cohen AD, Ziv M, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 6 (4) : 662-669.
- [19] Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (1) : 244-252.
- [20] van den Reek J, Kievit W, de Jong E. Comment on "Drug survival analysis is not a good method for assessing the safety or effectiveness of systemic therapies in psoriasis"[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2017, 108 (7) : 695-696.

HIV/HCV 合并感染现状分析

谭婷¹, 施玉华², 韩瑜², 霍俊丽²

(1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南省疾病预防控制中心, 云南 昆明 650022)

【摘要】 近年来, 国内外 HIV/HCV 合并感染流行率呈现下降趋势, 但仍然高于一般人群 HCV 感染。HIV/HCV 合并感染流行率在不同人群和地区之间存在差异, 与单纯 HCV 感染者的基因型分布也有所不同, 且受到多种因素的影响。该人群死亡风险较高, 生活质量水平普遍较低。本文对近年来国内外 HIV/HCV 合并感染的文章进行检索, 分析国内外 HIV/HCV 合并感染的现状、基本特征、影响因素和研究进展, 为今后 HIV/HCV 合并感染的防治工作提供参考。

【关键词】 艾滋病病毒; 丙型肝炎病毒; 合并感染; 流行; 防治

中图分类号: R512.91; R512.63 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.004

Analysis and reflection on the current status of HIV/HCV co-infection

TAN Ting¹, SHI Yuhua², HAN Yu², HUO Junli²

(1. School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China; 2. Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China.)

【Abstract】 In recent years, the prevalence of HIV/HCV co-infection has shown a decreasing trend at both domestically and internationally, yet it remains higher than that of HCV infection in the general population. The prevalence of HIV/HCV co-infection varies among different populations and regions, with genotype distributions differing from those observed in individuals with HCV infection alone, and is influenced by a variety of factors. This population has a higher risk of death and generally lower quality of life levels. This paper reviews recent literature on HIV/HCV co-infection at home and abroad, analyzing the current status of infection, influencing factors and research progress in HIV/HCV co-infection, to inform future prevention and treatment strategies.

【Key words】 HIV/HCV; Co-infection; Prevalence; Prevention and control

持续、有效地接受抗反转录病毒治疗 (antiretroviral treatment, ART), 能有效延长艾滋病病毒感染者 (HIV/AIDS) 的预期寿命^[1]。联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 收集的最新数据显示: 2022 年, 全球约有 3900 万 (3310 万 ~ 4570 万) 艾滋病病毒感染者, 每分钟有超过一人死于艾滋病相关疾病, 全球估计有 5800 万人有慢性丙型肝炎病毒感染, 每年约有 150 万新发感染病例^[2-3]。有研究报告全球范围内的 HIV 感染者中大约有 230 万例 (约 6.3%) HIV/HCV 合并感染者^[4]。

由于 HIV 和 HCV 的传播途径, 均通过血液传播、性传播和母婴传播, 且 HIV 感染者自身免疫力较低, 因此 HIV 感染者同时感染 HCV 的风险较大^[5]。HIV/HCV 合并感染者的两种病毒之间相互影响, 会促进病情进程, 给病人的治疗以及预后带来巨大负担^[6]。即使在可轻易获得高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的地区, 对于 HIV/HCV 合并感染者而言, 与肝脏相关的并发症逐渐成为 HIV 感染者住院和死亡的主要原因^[7]。同时,

生理和精神等方面的合并患病增加, 该人群健康相关生活质量较低, 导致疾病负担进一步加重^[8]。随着世界卫生组织 (WHO) “2030 年终结艾滋病流行”和“2030 年消除丙肝”防治总目标的提出, 我国对 HIV/HCV 合并感染的防治逐步推进, 但同时也面临着巨大的挑战。本文对近年来国内外 HIV/HCV 合并感染的文章进行检索, 分析国内外 HIV/HCV 合并感染的现状、基本特征、影响因素和研究进展, 为今后 HIV/HCV 合并感染的防治工作提供参考。

1 HIV/HCV 合并感染现状

国外 HIV/HCV 合并感染率呈下降趋势, 但仍然高于一般人群 HCV 感染。有关数据显示, 全球范围内 HIV 感染者中 HIV/HCV 合并感染流行率由 2011 年的 20% ~ 30% 左右下降至 2022 年的 6.3%, 尽管如此, 仍远高于全球丙型肝炎在一般人群中的流行率 1.8%^[4, 9, 10]。Cacoub 等^[11] 在法国进行的一项研究结果显示, 在 2003 ~ 2012 年期间, HIV/HCV 合并感染的总体流行率从 22% ~ 24% 下降到 16% ~ 18%。Fanciulli 等^[12] 在西班牙进行的一项

【通信作者】 施玉华, E-mail: yuhua.shi@qq.com; 韩瑜, E-mail: 94588627@qq.com

【收稿日期】 2024-07-04

研究结果报道,截至 2019 年底, HIV 感染者中 HCV 的流行率为 2.2%,较 2015 年降低 90.0%。Ross 等^[13]的研究结果显示,2010 年~2020 年期间,整个亚洲成年人 HIV/HCV 合并感染流行率呈显著下降趋势。

与国外研究结果一致,中国的 HIV/HCV 合并感染在一定时间内呈下降趋势,但始终高于我国一般人群 HCV 流行率 0.43%^[14]。刘林等^[15]基于 2007 年和 2015 年中国大陆最新的两次全国 HIV 感染分子流行病学调查,探究我国 HIV/HCV 的合并感染状况,其结果显示当年新报告 HIV 感染者中 HCV 的流行率由 2007 年的 53.7% 下降至 2015 年的 4.9%。另外,最新的一项^[16]系统综述和 Meta 分析显示:在 2010 年之前进行的研究中, HIV 感染者中抗 HCV 流行率为 31.7% (95% CI 24.8% ~ 39.2%),显著高于 2010 年之后进行的研究中 8.5% (95% CI 5.4% ~ 12.3%),均高于 2006 年全国丙型肝炎病毒血清流行病学调查结果中所报道的 0.43%^[14]。

2 HIV/HCV 合并感染基本特征

2.1 HIV/HCV 合并感染在人群中的分布

HIV/HCV 合并感染在吸毒人群中占比最高,特别是静脉吸毒人群。Rashti R 等^[17]针对 2008 ~ 2018 年期间全球公开发表的有关文献进行系统综述和荟萃分析,其结果显示在注射吸毒的 HIV 阳性感染者中, HCV 的流行率高达 72%,特别是对于有注射毒品史的 HIV 阳性服刑人员,其 HCV 流行率增加到 78%^[18]。冯丹^[19]对 2017 年以前的有关文献进行系统综述与 Meta 分析,结果显示我国吸毒人群 HIV/AIDS 患者中 HCV 合并感染率高达 93%,其次是有过有偿献血经历的 HIV/AIDS 患者,其 HCV 合并感染率为 91% (86% ~ 95%)。

2.2 HIV/HCV 合并感染地区分布

美国和欧洲 HIV/HCV 合并感染患者的流行率范围为 25% ~ 50%^[20]。中欧和中亚 HIV/HCV 合并感染患者的流行率为 27%,非洲地区流行率为 5.4%^[21, 22]。国内研究结果显示截至 2017 年西北、华南和西南地区 HIV/HCV 合并感染流行率较高,西北地区合并感染流行率高达 45% (35%~58%),台湾地区最低 (20%, 95% CI 3%~100%)^[19]。河南郑州 2020 年至 2021 年 6 月和广西 2018 年哨点监测人群中 HIV/HCV 合并感染流行率分别高达 24.24%、40.64%,地处我国西南部的云南部分地区, HIV/HCV 合并感染流行率高达 53.6%^[23-25]。不同地区之间 HIV/HCV 合并感染流行率的差异与风险群体、地理位置的差异及涉及的接触方式有关^[26, 27]。

2.3 HIV/HCV 合并感染者与单纯 HCV 感染者的丙型肝炎基因型分布存在差异

目前, HIV 分为 HIV-1

型和 HIV-2 型,世界大范围流行的病毒株主要是 HIV-1 型, HIV-2 型主要集中在非洲西部区域,目前还未形成全球性扩散。因此我国不论是 HIV/HCV 合并感染者还是 HIV 单纯感染者,均以 HIV-1 型为主^[28, 29]。HCV 的基因型有 8 种,并且已经报道了许多亚型^[30]。与单纯 HCV 感染人群一样,在 HIV/HCV 合并感染人群中, HCV 基因型 1 是最常报告的基因型,其次是基因型 3,但上述两组人群的基因型分布存在一定差异^[31]。国外一项全国性的研究结果显示:与单纯慢性 HCV 人群相比, HIV 合并感染患者中基因型 1 的比例显著较低,而基因 3 型的比例较高^[32]。基因型 5 和 6 在国外的 HIV/HCV 合并感染患者中的流行率普遍很低^[31]。与上述研究结果不同,中国大部分地区 HIV/HCV 混合感染人群中基因 3 型和 6 型的比例高于单纯 HCV 感染者,而在云南省两组人群基因 3 型比例相似,且以 HCV 3b 为主要流行的基因亚型^[33-35]。目前,国内尚未发现存在有 4 型和 5 型的丙肝病毒感染人群。其中, HIV/HCV 合并感染者以 HIV-1 型和 HCV 基因 1 型组合较多。

3 HIV/HCV 合并感染相关因素

3.1 人口学因素

HIV/HCV 合并感染者多为男性,年龄超过 40 岁,少数民族,文化程度和经济收入普遍较低。Freitas 等^[36, 37]研究发现男性、年龄增长会增加 HIV 合并感染 HCV 的风险。在此基础上,有研究报道发生 HIV 感染高峰年龄是 30 ~ 40 岁,其中以 HCV 合并感染为主, HCV 阳性率较高的是年龄超过 40 岁的人群^[38-40]。其他研究结果显示少数民族、大专以下的受教育程度为 HIV 感染发生 HCV 感染的危险因素^[41, 42]。稳定的经济收入是降低 HIV 感染者合并 HCV 感染的保护因素^[43]。

3.2 其他因素

HIV 感染途径、报告地区、CD₄⁺T 淋巴细胞水平也同样是 HIV/HCV 合并感染流行的相关因素。有研究结果显示经血液传播而感染 HIV 的患者,特别是静脉注射吸毒,其合并感染 HCV 的风险远高于其他传播方式^[44, 45]。李荻菲^[46]针对 2020 年 1 ~ 6 月云南省新报告的合并感染情况调查结果显示,报告地区为滇中和滇西的合并感染高于滇东的; CD₄⁺T 淋巴细胞水平 < 350 个/mm³ 的 HIV 感染者合并感染 HCV 的风险较 CD₄⁺T 淋巴细胞水平 > 350 个/mm³ 者大^[42, 43]。

4 HIV/HCV 合并感染研究不足

4.1 接受 HCV 治疗比例较低及其影响因素研究较少

HIV/HCV 合并感染者接受 HCV 治疗的比例较低,且我国未接受或者推迟 HCV 治疗的影响因素的研究较少。直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral

agents, DAA) 的出现, 使得慢性 HCV 感染治疗取得了显著进展, 即使是 HIV/HCV 合并感染者, 治愈率也较高, 这些药物使消除 HCV 成为现实^[47]。世界卫生组织 (WHO) 提出“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标, 届时病毒性肝炎的诊断率达到 90%, 治疗率达到 80%^[48]。为实现该目标, 中国《丙型肝炎防治指南 (2022 版)》强调优先考虑 HIV/HCV 合并感染者的抗 HCV 治疗, 这些人可能会经历更快的肝纤维化进展^[49]。但国内外研究结果显示, HIV/HCV 合并感染者接受 HCV 治疗比例较低。最新研究结果显示, 2018 ~ 2020 期间亚洲成年人 HIV/HCV 合并感染中只有 61% 的人接受了 HCV 治疗^[50]。另外一项研究结果同样显示尽管感染者在获得直接抗病毒药物的治疗方面不存在障碍, 仍有近 1/3 的 HIV/HCV 合并感染者在随访期间未接受直接抗病毒药物治疗^[51]。国内学者吴霞^[52]的研究结果显示在门诊 HIV/HCV 合并感染者中, 仅有极少部分 (2.0%) 在接受 DAAs 药物治疗。Sarah Brothers 等^[53]的研究结果显示 HCV 疾病症状不明显、较少的 HCV 和 DAA 治疗知识和社会污名化是 HIV/HCV 合并感染者接受 DAA 治疗或诊断后延迟治疗至少 1 年以上的危险因素。国内学者对该方面的研究较少, 尽管部分学者^[54]的研究结果显示无法承担治疗费用是该人群拒绝接受 HCV 治疗的最大障碍。但仅限于患者层面, 从医疗保健提供者层面和政策层面的探究较为罕见。

4.2 我国 HIV/HCV 合并感染者生命质量评估与干预因素研究较少 DAA 的出现, 使得 HIV/HCV 合并感染者的治愈率得到提高, 患者的生存时间得到延长, 但是 HIV/HCV 合并感染者仍然是一个特别脆弱的人群, 成瘾行为、药物使用史、较高患病率的精神问题和致残性疲劳等, 使该人群生命质量 (quality of Life, QOL) 处于一个较低水平, 该人群生命质量干预问题不容小觑^[55]。国外研究学者 Tsui 等^[56]的一项横断面研究结果显示 HCV 感染者在生理功能、躯体疼痛、社会功能方面的平均 SF-36 评分较低。国外研究结果显示与 HIV 单一感染组相比, HIV/HCV 合并感染者的生命质量综合评分、健康领域评分和前景领域的评分均处于较低水平^[57-59]。国内该领域的研究较少, 学者黄璜曾采用 SF-36 对河南省某村的 HIV/HCV 感染者和 HCV 单纯感染的生命质量及影响因素展开过调查, 其结果同样显示 HIV/HCV 合并感染者的总体生命质量与 HCV 单一感染者及一般人群比较相对较低^[60]。

5 小结

综上, HIV/HCV 合并感染不仅增加了患者的疾病负担, 也对治疗和预防措施带来挑战, 在全球范围内已引起了广泛关注。目前, 国内外 HIV/HCV 合并感染虽呈下降趋势, 但始终高于一般人群的 HCV 感染, 合并 HCV 感染后的相关并发症是 HIV 感染者的主要死亡原因, 因此, 对于 HIV/HCV 合并感染仍需要政府、医疗卫生机构和全社会的共同努力, 采取综合性的措施, 进行有效防控和遏制。

HIV/HCV 合并感染的相关因素很多, 除了性别、年龄、文化程度和经济收入等一般人口学特征以外, 还受到 HIV 感染途径、报告地区和 CD₄⁺T 淋巴细胞水平的影响。近年来我国在预防和控制 HIV/HCV 合并感染方面做出了很大努力, 在流行现状、基因分型、治疗 (最佳治疗方案、疗效、治疗时机、两种病毒相互影响等) 等领域进行了积极探索, 但在 HIV/HCV 合并感染者未治疗和延迟治疗因素及其生命质量领域仍然较少, 因此, 后续学者可在上述领域深入研究填补空白。另外, 建议在下一步合并感染防治工作中从预防、检测、治疗、护理及关怀服务等方面多维度深入开展针对 HIV/HCV 合并感染者的综合服务: 第一, 关注初级预防: 开展有针对性的公共宣传活动, 探索多样且新颖的宣传方式, 尽量接触到发生 HIV/HCV 合并感染风险较高的所有重点人群 (注射毒品者、监狱和其他封闭环境中的人员、男男性行为者、暗娼等), 提高公众相关防治知识的知晓率; 第二, 提高检测的可及性: 扩大抗体筛查人群, 《丙肝防治指南 (2022 年版)》对于持续存在 HCV 感染高危风险的人群需定期筛查抗体, 对抗体阳性者全覆盖进行核酸检测, 及时发现合并感染的患者; 第三, 提高治疗覆盖面: 发现合并感染者后及时纳入治疗, 并构建专业的护理和治疗团队, 对其进行个体化的治疗方案制定和管理, 特别要关注和剖析关键人群治疗率低的原因, 提高治疗率; 第四, 提供关怀救助: 对合并感染者, 除尽可能消除污名化和歧视外, 还应提供一些关怀服务, 如低保救助、治疗费减免等。

参考文献:

- [1] Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis[J]. *Aids*, 2012, 26 (3): 335-343.
- [2] World Health Organization. HIV/AIDS[EB/OL]. (2023-07-13) [2024-08-13]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [3] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. (2023-07-18) [2024-08-13]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/>

- detail/hepatitis-b.
- [4] Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J STD AIDS*, 2017, 28 (2): 145-159.
- [5] Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, et al. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: Evolution of a global pandemic[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (4): 1244-1254.
- [6] Mabileau G, Scutelnicuic O, Tsereteli M, et al. Intervention Packages to Reduce the Impact of HIV and HCV Infections Among People Who Inject Drugs in Eastern Europe and Central Asia: A Modeling and Cost-effectiveness Study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5 (3): ofy040.
- [7] Thornton AC, Jose S, Bhagani S, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals[J]. *AIDS*, 2017, 31 (18): 2525-2532.
- [8] Braitstein P, Montessori V, Chan K, et al. Quality of life, depression and fatigue among persons co-infected with HIV and hepatitis C: outcomes from a population-based cohort[J]. *AIDS Care*, 2005, 17 (4): 505-515.
- [9] Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011, 6 (6): 478-482.
- [10] Salari N, Kazemian M, Hemati N, et al. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2022, 46: 102255.
- [11] Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France[J]. *Liver Int*, 2015, 35 (1): 65-70.
- [12] Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, et al. Epidemiological trends of HIV/HCV coinfection in Spain, 2015-2019[J]. *HIV Med*, 2022, 23 (7): 705-716.
- [13] Ross J, Rupasinghe D, Avihingsanon A, et al. Trends in hepatitis C virus coinfection and its cascade of care among adults living with HIV in Asia between 2010 and 2020[J]. *PLoS One* 2023, 18 (6): e0287909.
- [14] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32 (9): 888-891.
- [15] Liu L, Wang L, Zhang H, et al. Changing Epidemiology of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Coinfection in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in China: Results From the Third and Fourth Nationwide Molecular Epidemiologic Surveys[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (4): 642-649.
- [16] Yu S, Yu C, Li J, et al. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Virology Journal*, 2020, 17 (1): 127.
- [17] Rashti R, Alavian SM, Moradi Y, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Virol*, 2020, 165 (9): 1947-1958.
- [18] Gharaei HA, Fararouei M, Mirzazadeh A, et al. The global and regional prevalence of hepatitis C and B co-infections among prisoners living with HIV: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10 (1): 93.
- [19] 冯丹. 中国 HIV/AIDS 患者 HBV/HCV 合并感染现状及其影响因素的系统综述与 Meta 分析 [D]. 山西医科大学, 2018.
- [20] Dodig M, Tavill AS. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33 (5): 367-374.
- [21] Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (7): 797-808.
- [22] Kenfack-Momo R, Kenmoe S, Takuissu GR, et al. Epidemiology of hepatitis B virus and/or hepatitis C virus infections among people living with human immunodeficiency virus in Africa: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17 (5): e0269250.
- [23] 丁瑞敏, 王保玲. HIV 感染者 HCV、HBV、TP 重叠感染及其危险因素 [J]. *江苏预防医学*, 2022, 33 (2): 187-188+191.
- [24] 黄琼广. 广西 497 例 HIV 患者合并感染丙肝病毒、戊肝病毒和梅毒情况及戊肝病毒基因型研究 [D]. 广西医科大学, 2020.
- [25] 马仲慧, 陈兵, 宫赛赛, 等. 云南省红河州静脉吸毒人群中 HIV 感染者的 HCV 共感染调查 [J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25 (11): 1109-1112+1116.
- [26] Lesi OA, Kehinde MO, Oguh DN, et al. Hepatitis B and C virus infection in Nigerian patients with HIV/AIDS[J]. *Niger Postgrad Med J*, 2007, 14 (2): 129-133.
- [27] Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection[J]. *J Hepatol*, 2006, 44 (supp-S1): S6-S9.
- [28] 钟平. HIV 分子流行病学研究和实践进展 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4 (3): 137-144.
- [29] 栗斌, 吴昊, 张彤. HIV-2 型感染流行病学诊疗方案及防控策略 [J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25 (7): 756-759.
- [30] Guntipalli P, Pakala R, Gara SK, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021, 84 (4): 637-656.
- [31] Alberti A, Lacoïn L, Morais E, et al. Literature review of the distribution of hepatitis C virus genotypes across Europe[J]. *J Med Virol*, 2016, 88 (12): 2157-2169.
- [32] Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, et al. Distribution of HCV genotypes in Poland[J]. *Przegl Epidemiol*, 2013, 67(1): 11-103.
- [33] 何勇. 中国 HCV 基因型分布的 Meta 分析 [D]. 安徽医科大学, 2022.
- [34] 陈友惠, 王辉, 高建鹏, 等. 云南省 HCV 合并 HIV 或 HBV 感染者 HCV 基因型分布及病毒学特征 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30 (11): 1293-1297.
- [35] 朱燕涛, 杨璧璋, 张念, 等. 云南省部分地区 HIV/HCV 共

- 感染患者 NS5B 基因遗传进化及 C316 N 耐药位点分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29 (9): 1033-1035.
- [36] Freitas SZ, Soares CC, Tanaka TS, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of MS, Central Brazil[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18 (5): 473-480.
- [37] 杜本丽, 杨萱, 官平珍, 等. 云南省芒市美沙酮维持治疗门诊服药者 HCV 感染及治疗现状分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27 (8): 877-881.
- [38] 杨琴, 冯虹, 阿别医合, 等. 凉山州某县彝族人群 HIV 与 HBV、HCV、TP 合并感染现状分析 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17 (8): 1124-1127.
- [39] 姚晖, 张思晨, 冯金保, 等. 安徽省强制戒毒人群 HIV、HCV 和梅毒感染状况及影响因素分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25 (12): 1403-1408.
- [40] Sugimoto K, Stadanlick J, Ikeda F, et al. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immune response[J]. Hepatology, 2003, 37 (3): 590-599.
- [41] 王红. 新确诊 HIV 阳性患者发生 HCV 感染的影响因素 [J]. 中国民康医学, 2023, 35 (10): 18-20.
- [42] 张旻, 胡清海, 赵飞, 等. 不同地区及途径 HIV/HCV 合并感染状况调查 [J]. 中国公共卫生, 2008, 24 (12): 1409-1411.
- [43] Li DF, Chen HC, Jin XM, et al. HCV and Treponema pallidum infection status in HIV/AIDS cases in Yunnan province, January-June[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2021, 42 (11): 1983-1988.
- [44] Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M, et al. Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA[J]. Epidemiol Infect, 2001, 127 (3): 475-484.
- [45] 刘薇, 刘建忠, 阮连国, 等. 武汉市 HIV/AIDS 病人合并乙肝、丙肝感染情况分析 [J]. 现代预防医学, 2020, 47 (10): 1873-1875+1891.
- [46] 李荻菲. 云南省新报告 HIV/AIDS 合并丙肝病毒和梅毒螺旋体感染情况调查 [D]. 昆明医科大学, 2023.
- [47] Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis[J]. EClinicalMedicine, 2020, 18: 100237.
- [48] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis towards ending viral hepatitis. 2016-2021 [ED/OL]. (2016-06-02) [2024-08-13]. <https://www.who.int/publications/i/item/>.
- [49] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15 (6): 428-447.
- [50] Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, et al. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (4): 398-410.
- [51] Isfordink CJ, Boyd A, Sacks-Davis R, et al. Reasons for not commencing direct-acting antiviral treatment despite unrestricted access for individuals with HIV and hepatitis C virus: a multinational, prospective cohort study[J]. Lancet Public Health, 2023, 8 (4): e294-e304.
- [52] 吴霞, 罗志, 杨丽华, 等. 云南省某艾滋病抗病毒治疗门诊 HIV/HCV 共感染者肝纤维化及丙肝治疗服务情况分析 [J]. 实用预防医学, 2018, 25 (08): 968-970.
- [53] Brothers S, DiDomizio E, Nichols L, et al. Perceptions Towards HCV Treatment with Direct Acting Antivirals (DAAs) A Qualitative Analysis with Persons with HIV/HCV Co-infection Who Delay or Refuse Treatment[J]. AIDS Behav, 2023, 27 (1): 119-133.
- [54] 谭婷, 余惠芬, 马艳玲, 等. 美沙酮维持治疗人群中 HIV/HCV 双重感染者的 HCV 治疗现状及影响因素 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24 (7): 683-686+717.
- [55] Marcellin F, Protopopescu C, Poizot-Martin I, et al. Short article: Fatigue in the long term after HCV treatment in HIV-HCV-coinfected patients: functional limitations persist despite viral clearance in patients exposed to peg-interferon/ribavirin-containing regimens (ANRS CO13-HEPAVIH cohort) [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28 (9): 1003-1007.
- [56] Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, Palacios Martín T, et al. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients[J]. HIV Med, 2011, 12 (1): 22-30.
- [57] Fleming CA, Demian C, David N, et al. Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38 (4): 572-578.
- [58] Baum MK, Jayaweera DT, Duan R, et al. Quality of life, symptomatology and healthcare utilization in HIV/HCV co-infected drug users in Miami[J]. J Addict Dis, 2008, 27 (2): 37-48.
- [59] Pereira M, Fialho R. Assessment of factors associated with the quality of life of patients living with HIV/HCV co-infection[J]. J Behav Med, 2016, 39 (5): 767-781.
- [60] 黄璜. 河南省某村 HIV 与 HCV 合并感染者生存质量及影响因素分析 [D]. 郑州大学, 2012.

· 性病、艾滋病防治 ·

云南省艾滋病检测点在感染者发现中的作用

陈会超^{#1,2}, 孙鹏艳^{#1}, 戴洁^{1,2}, 董莉娟^{1,2}, 金晓媚¹, 杨敏¹, 曾志君¹, 杨莉¹, 杨朝军¹, 陈敏^{1,2}, 马艳玲^{1,2}

(1. 云南省疾病预防控制中心, 云南省预防医学科学院, 云南 昆明 650000; 2. 云南省公共卫生与生物安全重点实验室, 云南 昆明 650500)

【摘要】目的 通过对“十三五”期间云南省艾滋病检测点建设和检测情况进行分析, 为艾滋病实验室网络建设和扩大检测提供参考。**方法** 从全国艾滋病检测实验室信息管理系统中导出 2016 ~ 2020 年云南省艾滋病检测点数量、检测量和筛查阳性情况, 并进行分析。**结果** “十三五”期间, 云南省艾滋病检测点由 2016 年的 2362 家增加到 2020 年的 6419 家, 平均每县达 49.7 家, 覆盖所有乡镇卫生院/社区卫生服务中心及 4095 家村卫生室/社区卫生服务站, 557 家民营医院, 33 家监管场所, 20 家社会组织, 16 家高校。检测点在全类实验室中检测量占比由 2016 年的 63.25% 增加到 2020 年的 72.19%, 发现筛查阳性占比由 38.94% 增加到 58.39%。平均每个检测点年检测量在 3000 份以上, 但部分村级检测点仅检测 100 ~ 200 份, 有 20% 左右的村级检测点未开展工作。**结论** “十三五”期间, 云南省加强艾滋病检测点建设, 提高了检测可及性, 在感染者发现中起到了重要作用, 助力全省 2020 年实现发现率 90% 的目标。随着实验室网络建设发展, 需要进一步加强实验室质量考核和现场技术指导。部分村级检测点存在未开展检测工作或检测量小的问题, 提示需根据各地检测实际需求合理配置村级检测点, 并加强对村医开展检测的指导, 有效运行, 进一步提高检测发现率。

【关键词】 艾滋病; 感染者; 检测点

中图分类号: R512.91 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.005

实验室检测是艾滋病和艾滋病病毒感染诊断的重要依据, 尤其是 HIV 抗体快速检测操作简便, 不需要特殊的设备及严格的实验室要求, 适用于基层筛查和动员检测^[1]。云南省于 2007 年开展艾滋病快速检测点建设, 为实现 3 个 90% 的防治目标, 推动感染者发现, 云南省在“十三五”期间不断加强实验室网络建设, 2018 年起加大村级检测点建设^[2-4]。本文对 2016 ~ 2020 年云南省艾滋病检测点建设和检测情况进行分析, 为实验室网络建设和扩大检测提供参考。

1 资料和方法

从全国艾滋病检测实验室信息管理系统中导出 2016 ~ 2020 年云南省艾滋病检测实验室数量、检测量、筛查阳性数等数据, 对艾滋病检测点数量变化、检测量构成比、筛查阳性构成比进行分析。

2 结果

2.1 检测点建设情况 “十三五”期间, 云南省艾滋病检测实验室数从 2605 家增加到 6784 家, 检测点增加明显, 由 2362 家增加到 6419 家, 平均每县达 49.7 家, 占全省实验室的 94.62% (图 1)。覆盖全省所有乡镇卫生院/社区卫生服务中心, 4095 家村

卫生室/社区卫生服务站, 557 家民营医院, 33 家监管场所, 20 家社会组织, 16 家高校。



图 1 2016 ~ 2020 年云南省艾滋病检测点建设情况

2.2 检测点检测情况 “十三五”期间, 云南省艾滋病实验室的检测量和筛查阳性数逐年增加。其中, 检测点在全省检测中占比由 63.25% 增加到 72.19%, 筛查阳性比例由 38.94% 增加到 58.39% (图 2)。2020 年检测量达 2552.93 万人份, 平均每个检测点年检测量在 3000 份以上。但部分村级检测点仅 100 ~ 200 份, 有 20% 左右的村级检测点未开展工作。

陈会超、孙鹏艳为共同第一作者

【通信作者】陈敏, E-mail: chenminyx@126.com; 马艳玲, E-mail: mayanling68@aliyun.com

【收稿日期】2024-10-17



图 2 2016 ~ 2020 年云南省艾滋病检测点检测和筛查阳性情况

3 讨论

艾滋病检测是发现感染者、实现 3 个 90% 防治目标的基础。云南省交通不便,山区面积占 90% 以上,艾滋病流行时间长,感染者以农民为主,主动检测意识不够。为提高艾滋病检测可及性,为更多群众提供检测服务,“十三五”期间,云南省不断加大艾滋病检测实验室建设,形成“省—市—县—乡—村”的五级实验室网络。各实验室按照《全国艾滋病检测工作管理办法》^[5]和《云南省艾滋病检测工作规范(试行)》^[6]通过技术验收和备案后开展检测工作,每年接受省疾控中心组织的质量考核。乡镇卫生院除开展常规检测外,还整合了基本公卫服务、新冠肺炎疫苗等接种扩大检测,村级检测点在外务工人员动员检测、重点线索人群等筛查中发挥了重要作用,检测量及筛查阳性占比大幅提升。2016 ~ 2020 年,检测点在全类实验室检测中的占比由 63.25% 增加到

72.19%, 筛查阳性占比由 38.94% 增加到 58.39%, 在全省 2020 年实现感染者发现率目标中发挥了不可替代的作用。

云南省检测点以县级以下为主,乡镇及村级检测点占比超过 85%,实验室管理难度加大,需要进一步加强检测实验室质量考核和现场技术指导。此外,部分村级检测点每年仅检测 100 ~ 200 份,20% 左右的村级检测点甚至未开展检测,提示各地需根据检测实际需求合理配置村级检测点,并加强对村医开展检测的指导,有效运行,进一步提高检测发现率。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断 (WS 293-2019) [EB/OL]. (2020-01-03) [2024-09-05]. <http://www.doc88.com/p-1166424074434.html>.
- [2] 许晓锐. 我省艾滋病检测网络实现全覆盖 [N]. 云南政协报, 2017-05-10 (007).
- [3] 马艳玲, 楼金成, 劳云飞, 等. 云南省实现艾滋病防治“3 个 90%”策略与成效 [J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28 (8): 884-887.
- [4] 肖民扬, 戴洁, 施玉华, 等. 云南省提高艾滋病诊断发现率的实践与做法 [J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28 (7): 850-851.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 全国艾滋病检测工作管理办法 [Z]. 2006-6-26.
- [6] 云南省卫生和计划生育委员会. 云南省卫生和计划生育委员会委关于印发云南省艾滋病检测工作规范(试行)的通知 [Z]. 2017-12-25.

2018 ~ 2022 年云南省西双版纳傣族自治州 15 ~ 24 岁青年艾滋病流行特征分析

韦 耀¹, 鲁志文², 王建云¹, 王晓玲¹, 邹 淋¹, 兰景富¹, 葛文珊¹

(1. 西双版纳傣族自治州疾病预防控制中心, 云南 景洪 666100; 2. 墨江哈尼族自治县疾病预防控制中心, 云南 普洱 654800)

【摘要】目的 分析 2018 ~ 2022 年云南省西双版纳州傣族自治州(下文简称:西双版纳州)15 ~ 24 岁青年艾滋病流行病学特征,为探索青年艾滋病防控策略提供数据支持。**方法** 利用中国艾滋病综合防治信息系统中西双版纳州 2018 ~ 2022 年报告的 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 病例信息,分析该人群三间分布、传播途径及接触史等。**结果** 2018 ~ 2022 年累计报告 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 病例 173 例,占全州同期报告病例总数的 10.95% (173/1580);历年青年 HIV/AIDS 的构成比长期维持在 10% 左右 ($\chi^2=9.245, P > 0.05$);各县(市)病例晚发现比例分别为 9.57%、11.11%、8.82% ($\chi^2=0.129, P > 0.05$);病例男女比为 3.1:1;少数民族病例以哈尼族居多(26.0%),其次为傣族(21.4%);以性传播为主(99.4%),其中同性传播占比较高(41.6%),历年同性传播占比分别为 38.5%、46.3%、34.0%、40.0%、61.1% ($\chi^2=14.005, P > 0.05$);不同接触史中,非婚非商异性接触史(男 49 例,女 34 例)、非婚商业异性接触史(男 5 例,女 3 例)、男男性行为接触史(男 73 例,女 0 例)、配偶/固定性伴接触史(男 4 例,女 4 例),男性感染者占比更大 ($\chi^2=42.735, P < 0.05$)。**结论** 西双版纳州青年艾滋病疫情形式依然严峻,传播方式以性传播为主,同性性传播已成为主要传播途径,应针对青年艾滋病流行特征采取相应的防控措施,遏制艾滋病病毒在青年中的传播蔓延。

【关键词】 艾滋病;青年;感染途径;防控措施

中图分类号: R512.91 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.006

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的一种高致死率慢性传染病,其持续和广泛的全球流行已成为当今全球的公共卫生和社会问题^[1]。青少年处于性活跃期,身心发育尚未成熟,缺乏安全性行为意识,易发生高危性行为。为了解西双版纳州青年艾滋病流行病学特征,进一步探索青年艾滋病防控策略,本文对西双版纳州 2018 ~ 2022 年 15 ~ 24 岁青年艾滋病疫情进行了分析。

1 材料与方法

1.1 资料来源 中国艾滋病综合防治信息系统,西双版纳州 2018 ~ 2022 年新发现 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 患者信息。

1.2 研究方法 整理调查对象的详细资料,包括性别、年龄、学历、婚姻、传播途径、接触史、性病史等,所有调查对象按现住址统计,进行差异比较,分析流行病学特征。晚发现病例为发现当年即为艾滋病的病例。

1.3 统计学分析 采用描述性统计分析方法,统计学处理使用 Excel 软件和 SPSS 19.0 软件。计数资料用 $n(\%)$ 表示,即例数和百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 2018 ~ 2022 年累计报告 HIV/AIDS

1580 例,其中 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 患者 173 例,占同期报告总病例数的 10.95% (173/1580)。173 例青年 HIV/AIDS 中 HIV 感染者 156 例,占 90.17%,艾滋病患者 17 例,占 9.83%。

2.2 时间分布 2018 ~ 2022 年西双版纳州青年 HIV/AIDS 新报告病例构成比分别为 7.62%、13.40%、13.35%、10.67%、8.65%,差异无统计学意义 ($\chi^2=9.245, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 西双版纳州 2018 ~ 2022 年 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 病例构成比 [$n(\%)$]

年份	总病例数(例)	青年	学生
2018	341	26 (7.62)	5 (1.45)
2019	306	41 (13.40)	7 (2.29)
2020	397	53 (13.35)	9 (2.29%)
2021	328	35 (10.67)	3 (0.91)
2022	208	18 (8.65)	7 (3.37)
合计	1580	173 (10.95)	31 (1.96)

2.3 地区分布 2018 ~ 2022 年报告病例较多的是景洪市 94 例(HIV 85 例, AIDS 9 例);勐海县 45 例(HIV 感染者 40 例,艾滋病 5 例);勐腊县 34 例(HIV 感染者 31 例,艾滋病 3 例);各县(市)病例晚发现病例分别为 9.57%、11.11%、8.82%,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.129, P > 0.05$)。见表 2。

表 2 西双版纳州 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 病例地区分布及晚发现病例 [n (%)]

地区	报告数 (例)	HIV 感染者	艾滋病	晚发现病例
景洪市	94	85 (90.43)	9 (9.57)	9 (9.57)
勐海县	45	40 (88.89)	5 (11.11)	5 (11.11)
勐腊县	34	31 (91.18)	3 (8.82)	3 (8.82)
合计	173	156 (90.17)	17 (9.83)	17 (9.83)

2.4 人群分布 15 ~ 24 岁均有病例报告, 平均 21.04 ± 2.28 岁。性别比: 男性 75.72% (131 例), 女性 24.28% (42 例), 男女比约为 3.1:1。职业分布: 农民 28.90% (50 例), 学生 17.92% (31 例), 家政、家务及待业 14.55% (25 例), 商业服务 9.83% (17 例)。民族分布: 汉族 28.90% (50 例), 哈尼族 26.01% (45 例), 傣族 21.39% (37 例), 布朗族 6.36% (11 例)。婚姻状况: 未婚 91.33% (158 例), 已婚有配偶 6.36% (11 例)。文化程度: 初中 35.84% (62 例), 高中或中专 31.21% (54 例), 大专及以上 18.50% (32 例), 小学 9.83% (17 例)。

2.5 感染途径 173 例中, 性传播占 99.42% (172 例), 不详 0.58% (1 例)。异性传播占 57.80% (100 例), 男男同性性传播占 41.62% (72 例)。2018 ~ 2022 年同性性传播占比分别为 38.46%, 46.34%、33.96%、40.00%、61.11%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=14.005, P > 0.05$), 见表 3。

表 3 西双版纳州 15 ~ 24 岁青少年 HIV/AIDS 病例传播途径 [n (%)]

年份	同性传播	异性传播	不详
2018	10 (38.46)	16 (61.54)	0 (0.00)
2019	19 (46.34)	22 (53.66)	0 (0.00)
2020	18 (33.96)	35 (66.04)	0 (0.00)
2021	14 (40.00)	21 (60.00)	0 (0.00)
2022	11 (61.11)	6 (33.33)	1 (5.56)
合计	72 (41.62)	100 (57.80)	1 (0.58)

2.6 接触史及性病史 分析不同的接触史中男女的感染情况, 非婚非商异性接触史 (男 49 例, 女 34 例)、非婚商业异性接触史 (男 5 例, 女 3 例)、男男性行为接触史 (男 73 例, 女 0 例)、配偶/固定性伴接触史 (男 4 例, 女 4 例), 差异有统计学意义 ($\chi^2=42.735, P < 0.05$), 男男性接触史的男性更容易感染艾滋病病毒。分析历年病例有无性病史, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.742, P > 0.05$), 有无性

病史均易感染艾滋病病毒, 见表 4。

表 4 西双版纳州 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 性病史情况 [n (%)]

年份	无性病史	有性病史	不详
2018	24 (92.31)	2 (7.69)	0 (0.00)
2019	39 (95.12)	2 (4.88)	0 (0.00)
2020	49 (92.45)	3 (5.66)	1 (1.89)
2021	31 (88.57)	3 (8.57)	1 (2.86)
2022	17 (94.44)	1 (5.56)	0 (0.00)

3 讨论

西双版纳州 2018 ~ 2022 年 HIV/AIDS 疫情分析显示, 15 ~ 24 岁青年 HIV/AIDS 病例每年持续占比在 10% 左右, 青年艾滋病疫情形式依然严峻。我州各县 (市) 均有青年艾滋病疫情, 以景洪市报告病例最多。各县 (市) 晚发现比例无差异, 均存在青年病例发现晚的情况。病例男女比为 3.1:1, 以男性病例居多。少数民族病例以哈尼族居多, 主要分布在勐海县和勐腊县, 其次是傣族, 主要分布于勐海县。从传播途径来看, 主要以性传播为主 (99.42%), 同性传播占比较高 (41.62%), 2022 年达到 61.10%, 同性传播已成为我州青少年艾滋病感染的主要传播途径。从接触史来看, 异性性传播主要以非婚非商接触为主, 同时存在非婚商业性接触, 提示临时性伴、多性伴及卖淫嫖娼问题仍然存在。分析历年病例有无性病史, 提示有无性病史均易感染艾滋病病毒, 这与艾滋病和性病会相互促进感染不一致, 分析原因可能与研究对象样本量少有关系, 有待进一步研究。

综上所述, 青年人群是我州艾滋病防控重点人群之一, 同性性传播已成为青少年患者的主要传播途径。青少年是国家发展的希望, 加大我州青少年艾滋病防控力度已刻不容缓。当前青少年学生性观念开放, 约有 10% 的大学生有婚前性行为, 并呈上升趋势^[2]。有研究报道, 青少年学生的性行为具有偶然性和低龄化, 初次性行为的年龄在 19 岁左右, 有的甚至在初中阶段, 且初次使用安全套的比例不足 50%^[3]。应全面落实学校艾滋病疫情通报制和预防艾滋病专题教育课时制, 优化健康教育模式, 增强学生对艾滋病防控的自我保护意识和抵御艾滋病病毒传播的能力。强化部门协调合作, 建立疾控、医疗、公安、教育、社区等多部门联动机制, 借助广播电视、报刊、网络 (抖音、微信、微博等) 等

(下转第 372 页)

云南省大众人群丙型肝炎防治知识知晓情况调查分析

刘春桃¹, 郭艳¹, 张琬悦¹, 张秀劼¹, 胡轶¹, 刘秀娟¹, 苏兴芳², 张小斌¹

(1. 云南省疾病预防控制中心, 云南 昆明 650500; 2. 云南省艾滋病研究所, 云南 昆明 650500)

【摘要】目的 了解大众人群对丙型肝炎防治知识知晓现状, 为实现消除丙肝公共卫生危害行动目标提供参考依据。**方法** 采用中国疾病预防控制中心统一设计下发的问卷, 对云南省城市和农村居民开展问卷调查。**结果** 共完成 6859 份调查问卷, 丙肝防治知识知晓率为 51.10%; 不同类别、年龄、民族、婚姻状况和文化程度人群间知晓率不同 ($P < 0.05$)。18.09% (1241/6859) 的人回答做过 HCV 抗体检测, 81.91% 的人从未做过检测或不清楚。丙肝直接抗病毒药物 (DAAs) 已纳入云南省医保范畴知晓率仅为 17.93% (1230/6859)。**结论** 云南省大众人群丙肝防治知识知晓率偏低, 需继续加强该类人群丙肝健康教育, 提高大众丙肝防治意识。

【关键词】 丙型肝炎; 知晓率; 大众人群

中图分类号: R512.63; R183 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.007

丙型肝炎 (简称丙肝) 是由感染丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV) 引起的传染病, 主要通过血液传播 (如共用针具注射毒品、输入被 HCV 污染的血液或血制品、使用被 HCV 污染且未经严格消毒的医疗和美容器械、共用剃须刀、牙刷、文身和穿孔等经破损的皮肤和黏膜等), 性接触传播 (与 HCV 感染者性接触和有多个性伴侣者感染 HCV 的风险较高), 母婴传播及接受 HCV 阳性的器官移植等途径传播^[1], 是我国较为严重的传染病之一^[2]。HCV 感染后主要以肝脏损伤为主, 大部分患者感染后无明显症状, 多转为慢性, 易发展成肝硬化甚至肝癌, 给群众造成极大负担^[1]。丙肝目前尚无有效疫苗, 但有特效治疗药物, 尤其是直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAAs) 的面世, 丙肝的总体治愈率达 95% 以上。但由于丙肝病毒大多为隐匿感染, 大众人群对丙肝的知晓程度并不高, 从而导致低就诊率、低治疗率^[3]等问题。根据《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案 (2021 ~ 2030 年)》^[4]要求, 为了解和评估目前我省大众人群丙型肝炎防治知识知晓现状, 助力实现消除丙型肝炎公共卫生危害行动目标, 云南省疾控中心于 2021 年 5 ~ 10 月对全省各地城乡居民开展现场调查。

1 对象和方法

1.1 对象 城市和农村居民, 年龄范围 15 ~ 65 岁。在云南省 16 个州 (市) 各选取 2 个县 (市、区), 其中 1 个为州 (市) 所在地县 (市、区) 调查城市居民, 再抽取另外 1 个县 (市、区) 调查农村居民, 每个县 (市、区) 选取 2 个社区 (村) 调查, 每个社区 (村) 调查 100 人。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 采用多阶段抽样方法, 农村居民调查县 (市、区) 采用随机抽样方法, 每个抽中的县 (市、区) 按照容量比例抽样 (PPS) 方法各选取 2 个社区 (村), 每个社区 (村) 内按性别、年龄分层随机抽样, 抽取 100 人。

1.2.2 调查方法 采用横断面调查方法, 采用中国疾病预防控制中心设计下发的《大众人群丙肝知识知晓率调查表》, 由经过培训的调查员进行一对一调查; 调查内容包括基本信息、丙肝防治基本知识、行为特征和检测治疗情况。

1.2.3 判定标准 丙肝防治基本知识共 8 个问题, 答对 6 个及以上问题视为知晓。知晓率 = 知晓人数 / 调查人数 × 100%。

1.2.4 质量控制 为保证调查质量, 调查前统一制定调查方案, 对调查人员进行统一培训, 调查员与调查对象进行一对一调查, 调查结束后检查问卷是否有缺项、漏项, 并经审核员审核无误后签字, 问卷录入采用双录入方式检查一致性。

1.2.5 统计分析 用 Epidata 3.1 建立数据库, SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 统计描述主要采用相对数, 一般描述性分析用于率和构成比计算、率的比较主要采用 χ^2 检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 全省共收集有效问卷 6859 份, 其中农村居民 3677 份, 城市居民 3182 份。男性 3479 人, 女性 3380 人。平均年龄 40.3 ± 13.5 岁。感染丙肝风险: 34.07% (2337/6859) 的人认为自己不会感染、39.32% (2697/6859) 的人认为自己感染风险较低、19.89% (1364/6859) 的人认为感染风险一般、6.72% (461/6859) 的人认为自己感染风险较高或很高, 见表 1。

【通信作者】 张小斌, E-mail: zxbdoctor@yeah.net; 苏兴芳, E-mail: 936005616@qq.com

【收稿日期】 2024-10-19

表 1 云南省大众人群丙肝知识知晓率调查对象基本情况 (n=6859)

人口学特征	类别	调查人数(人)	构成比 (%)
地区	城市居民	3182	46.39
	农村居民	3677	53.61
性别	男	3479	50.72
	女	3380	49.28
年龄组	< 20 岁	377	5.50
	20 ~ 29 岁	1403	20.45
	30 ~ 39 岁	1544	22.51
	40 ~ 49 岁	1534	22.36
	50 ~ 59 岁	1451	21.15
婚姻状况	≥ 60 岁	550	8.02
	未婚	1409	20.54
	在婚	5003	72.94
	同居	106	1.55
户籍所在地	离异或丧偶	341	4.97
	本省	6595	96.15
	外省	264	3.85
民族	汉族	4501	65.62
	其他民族	2358	34.38
文化程度	文盲	425	6.20
	小学	1560	22.74
	初中	2218	32.34
	高中或中专	1424	20.76
认为自己感染风险	大专及以上	1232	17.96
	不会感染	2337	34.07
	风险较低	2697	39.32
	一般	1364	19.89
	较高或很高	461	6.72

2.2 丙肝知识知晓情况 调查人群丙肝防治知识知晓率为 51.10% (3505/6859)，其中 8 个问题 1225 人 (17.86%) 全部答对，639 人 (9.32%) 全部答错。城市居民知晓率 53.39%，农村居民知晓率 49.12%，差异有统计学意义；丙肝防治知识 8 个问题中，“输入带有丙肝病毒的血液会感染丙肝吗？”知晓率最高为 79.43%，“丙肝是否可以治愈？”的知晓率最低为 50.39%，见表 2。大众人群丙肝防治知识知晓率与人群类别、年龄组、婚姻状况、民族、文化程度有关 (P < 0.05)，见表 3。

表 2 大众人群丙肝知识知晓情况 (n=6859)

问题	知晓人数(人)	知晓率 (%)
1. 一个感染了丙肝病毒的人是否可能没有任何异常感觉和症状，必须检测才能发现？	3825	55.77
2. 与丙肝病人同桌吃饭、握手等日常接触会感染丙肝吗？	3917	57.11
3. 丙肝是否可以通过性行为传播？	3782	55.14
4. 共用注射器会感染丙肝吗？	5273	76.88
5. 输入带有丙肝病毒的血液会感染丙肝吗？	5448	79.43
6. 街头或小店文身、文眉、打耳洞有可能传染丙肝吗？	4170	60.80
7. 慢性丙肝可能会发展为肝硬化、肝癌吗？	4245	61.89
8. 丙肝是否可以治愈？	3456	50.39
以上问题全部答错	639	9.32
以上问题全部答对	1225	17.86
答对 6 个及以上	3505	51.10

表 3 大众人群丙肝知识知晓差异分析

特征	类别	知晓人数(人)	知晓率 (%)	χ^2	P
人群类别	城市居民	1699	53.39	12.493	< 0.001
	农村居民	1806	49.12		
性别	男	1756	50.47	1.109	0.292
	女	1749	51.75		
年龄组	< 20 岁	203	53.85	85.498	< 0.001*
	20 ~ 29 岁	802	57.16		
	30 ~ 39 岁	846	54.79		
	40 ~ 49 岁	796	51.89		
	50 ~ 59 岁	631	43.49		
婚姻状况	≥ 60 岁	227	41.27	31.040	< 0.001*
	未婚	801	56.85		
	在婚	2489	49.75		
	同居	63	59.43		
户籍所在地	离异或丧偶	152	44.57	0.019	0.891
	本省	3369	51.08		
	外省	136	51.52		
民族	汉族	2209	49.08	11.075	< 0.001*
	其他民族	1257	53.31		
文化程度	文盲	123	28.94	489.192	< 0.001*
	小学	591	37.88		
	初中	1030	46.44		
	高中或中专	867	60.88		
	大专及以上	892	72.40		

注：*P < 0.05

2.3 丙肝知识知晓与行为特征 在 6 个感染丙肝的高危行为史中, 在个体诊所拔牙、补牙、洁牙发生率最高为 24.09% (1653/6859), 且与丙肝防治知识知晓率有关 ($P < 0.05$), 其次为内窥镜检查为 18.03% (1237/6859), 有过在非正规医疗机构抽脂、纹眉、穿耳洞、修脚等经历的人为 14.30% (981/6859)。是否知晓丙肝与认为自身感染风险程度间差异有统计学意义, 见表 4。

2.4 检测情况 调查对象中, 有 18.10% (1241/6859) 的人明确回答做过 HCV 抗体检测, 68.39% (4691/6859) 的人回答未做过检测, 13.52% (927/6859) 的人不知道是否做过检测; 回答做

过 HCV 抗体检测人群中结果阳性 76 人, 占 6.12% (76/1241); 回答抗体阳性者中 65 人回答做过核酸检测, 占 85.52%, 7 人未做过, 6 人不知道是否做过核酸检测。是否接受过丙肝抗体检测以及检测结果与是否知晓丙肝有关 ($\chi^2=312.909$, 34.154, P 均 < 0.05)。丙肝直接抗病毒药物 (DAA) 已纳入云南省医保范畴知晓率仅为 17.9% (1230/6859), 而在知晓丙肝防治知识的人中, 仅 26.11% (915/3505) 的人知道 DAA 已纳入云南省医保, 不知晓丙肝防治知识的人该题知晓率为 9.39% (315/3354), 两者差异有统计学意义 ($\chi^2=325.343$, $P < 0.001$)。

表 4 大众人群丙肝知识知晓情况与行为特征差异 [n (%)]

变量	人数 (人)	知晓 (n=3505)	不知晓 (n=3354)	χ^2	P
非正规医疗机构抽脂、文眉、穿耳洞、修脚等	981 (14.30)	495 (14.12)	486 (14.49)	0.189	0.664
个体诊所拔牙、补牙、洁牙	1653 (24.10)	786 (22.43)	867 (25.85)	10.989	$< 0.001^*$
内窥镜检查	1237 (18.03)	648 (18.49)	589 (17.56)	0.996	0.318
输血或接受血制品	403 (5.88)	200 (5.71)	203 (6.05)	0.372	0.542
共用注射器	94 (1.37)	53 (1.51)	41 (1.22)	1.064	0.302
商业性行为	74 (1.08)	32 (0.91)	42 (1.25)	1.848	0.174
认为自己感染风险					
不会感染	2337 (34.07)	982 (28.02)	1355 (40.4)		
风险较低	2697 (39.32)	1443 (41.17)	1254 (37.4)	152.676	$< 0.001^*$
一般	1364 (19.89)	764 (21.78)	600 (17.89)		
较高或很高	461 (6.72)	316 (9.02)	145 (4.32)		

注: * $P < 0.05$

3 讨论

本次调查云南省大众人群丙肝防治知识知晓率为 51.10%, 较前期的调查结果 (49.8%) 有所提升^[5], 但依然处于较低水平。调查结果显示: 云南省大众人群丙肝防治知识知晓率与文化程度、人群类别、年龄、婚姻状况、民族有关。文化程度越高, 知晓率越高, 但云南省属于偏远山区, 农村人口比例较大, 居民受教育程度相对较低, 导致大众对丙肝认知理解相对缺乏。目前开展的宣传教育主要还是以发放纸质宣传材料为主, 而对于文化程度较低的农村居民和少数民族居民, 获取知识较为困难, 且有调查发现传统的发放宣传材料的方式对提高大众知晓率较为局限, 且居民获得宣传材料的次数对提高丙肝知晓率影响较小^[6], 获取知识比较被动。建议在今后丙肝宣传教育方面, 应充分发挥新媒体等大众媒体在健康宣传教育中的作用, 针对不同文化程度人群采取易接受理解的方式和内容开展宣传, 有调查发现居民获取健康知识主要来源于电视、社区宣传和网络等途径^[6-7]。可利用微信、

抖音或快手小视频等公众使用较为广泛且易接受的新媒体开展丙肝防治知识宣传, 提高群众防治意识。

知识改变行为, 本次调查在个体诊所拔牙、补牙、洁牙发生率最高, 且其行为的发生与是否知晓丙肝防治知识之间有关系; 其次内窥镜检查发生率也较高, 考虑该行为为主动行为, 因此该行为和丙肝知晓情况之前并无直接关联。但在非正规医疗机构抽脂、文眉、穿耳洞、修脚, 共用注射器和商业性行为等主动行为与知晓与否也无统计学关联, 特别需要关注该类丙肝感染风险人群, 将丙肝宣传与艾滋病性病宣传相整合, 做好注射吸毒、暗娼等重点人群干预工作。同时对日常发生较多危险求医行为的群众, 应宣传其到正规医疗机构就诊。丙肝防治知识知晓与不知晓人群对自身感染风险评估差异有统计学意义, 正确认识丙肝对预防自身感染尤为重要。

本次调查对象 HCV 抗体检测率较低, 目前丙肝检测主要集中在住院病人和侵入性诊疗以及术前患者开展的被动筛查^[8], 人群主动检测意识较弱。一

些对象在询问是否做过丙肝相关检测及检测结果时,大多数不知道自己是否做过丙肝检测或做过丙肝检测但结果不清楚。目前丙肝筛查大多用于医院内感染预防,对于筛查阳性的患者未能提供后续相关诊疗服务^[9]。医务人员在预防感染的同时还有必要主动向抗 HCV 阳性者进行丙肝检测结果告知、健康宣教等^[10],医务人员在诊疗过程中与患者的有效沟通是患者获取正确防治知识的有效途径,建议医疗机构在开展日常业务培训同时加强医疗告知方面的培训,尤其是针对非专业科室人员的培训,促使医护人员在诊疗过程中及时告知检测结果,同时针对疾病相关知识进行宣教。此外,调查对象对于 DAAs 已纳入云南省医保的知晓率极低,而 DAAs 已于 2019 年纳入国家医保谈判目录^[11],云南省医保局和云南省卫生健康委员会也于 2021 年 4 月下发《关于完善协议期内国家医保谈判药品门诊待遇保障机制的通知》,本次调查于同年 5 月展开,调查期间可能未能与医保政策宣传做好衔接,这可能是本次调查大众对该问题知晓率低的原因之一。但自此云南省各级医保局和医疗卫生机构已逐步将丙肝 DAA 治疗纳入门诊报销范畴,建议各地在进行丙肝宣传的同时注重治疗纳入门诊医保等丙肝治疗政策方面的知识宣传,提高大众人群知晓率及丙肝检测、治疗意愿。

通过本次调查,为云南省消除丙肝公共卫生危害行动获取了大众人群丙肝防治知识知晓率基线数据,但调查发现知晓率并不高,还有较大提升空间。建议各级卫生行政部门、疾病预防控制机构及医疗卫生机构共同配合做好丙肝宣传工作,加强医护人员丙肝基本知识和专业知识培训,并动员医护人员积极参与丙肝防治工作;运用多种方式向广大群众普及丙肝防治知识,加大丙肝宣传力度,提高公众自我防护意识,助力消除工作顺利开展。

(上接第 368 页)

途径,加大艾滋病宣传教育力度,开展同伴教育,让青少年参与式互动,拓宽青少年对艾滋病防治知识了解学习的渠道,增强他们对艾滋病防控知识的知晓和自我防护意识,有效遏制艾滋病病毒在青少年中的传播。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1332-1348.
- [2] 李健, 庞琳, 王晓春, 等. 中国丙型肝炎防治进展与展望[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(7): 761-765.
- [3] 冯小飞, 丁国伟, 俞海亮, 等. 医疗机构丙型肝炎诊疗现状研究[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(3): 247-249.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 科技部办公厅, 工业和信息化部办公厅, 等. 消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021-2030年)[EB/OL]. (2021-08-31) [2022-06-04]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3586/202109/c462ec94e6d14d8291c5309406603153.shtml?>
- [5] 邵国苹, 董贤雅, 郑维斌, 等. 保山市隆阳区三类人群丙型肝炎健康教育干预效果评估[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(3): 298-301.
- [6] 罗刚, 侯青杉, 李兰, 等. 社区居民丙型肝炎防治知识知晓现状和影响因素调查[J]. 预防医学情报杂志, 2021, 37(8): 1131-1135.
- [7] 彭小波, 李强, 王福超. 农村地区丙型肝炎病毒性肝炎知识知晓情况调查[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(7): 770-771.
- [8] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国, 丙型肝炎病毒性肝炎医院感染防控指南(2021年版)[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(6): 487-493.
- [9] 刘丽莉. 住院病人丙型肝炎病毒感染的筛查及快速筛查方法的评价[D]. 吉林大学, 2020.
- [10] 陈仲丹, 封波, 高燕, 等. 中国丙型肝炎病毒性肝炎院内筛查管理流程(试行)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1534-1539.
- [11] 国家医保局, 国家人力资源社会保障部. 关于将 2019 年谈判药品纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类范围的通知[EB/OL]. (2019-11-28) [2022-9-21]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/11/28/art_37_2050.html.

参考文献:

- [1] 孙江平. 充分认识艾滋病防治的长期性和复杂性[J]. 中华预防医学杂志, 2008, 42(12): 859-861.
- [2] Cai R, Richardus JH, Looman CW, et al. Trends in high-risk sexual behaviors among general population groups in China: a systematic review[J]. PLoS One, 2017, 8(11): e97320.
- [3] 葛琳, 崔岩, 李东民, 等. 青年学生 2010—2015 年艾滋病相关性行为连续横断面研究[J]. 中国学校卫生, 2015, 36(11): 1611-1613+1617.

· 临床研究 ·

天疱疮创面常见细菌分布和 MRSA 感染治疗分析

王 敏, 王 琼, 周 旋

(中国医学科学院皮肤病医院, 江苏 南京 210042)

【摘要】 目的 回顾性分析天疱疮患者创面常见的细菌分布和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的治疗护理方案, 为天疱疮患者的抗菌素合理应用及护理提供参考。**方法** 研究对象为中国医学科学院皮肤病医院 2020 年 1 月~2023 年 12 月从天疱疮住院患者送检微生物培养标本中分离的纯培养株。本研究分析了天疱疮患者创面感染菌种分布、MRSA 的检测情况、天疱疮类型、抗菌素的使用方案、护理措施和治疗结局等。**结果** 天疱疮患者创面细菌分布中金黄色葡萄球菌占比最高 (49.59%), 每年检出株数呈逐年上升趋势, 疾病类型多为寻常型天疱疮 (45.00%)。多重耐药菌 MRSA 感染率从 2020 年的 80.00% 下降到 2023 年的 8.89%, 呈下降趋势, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。分析天疱疮感染 MRSA 的抗菌素使用情况发现, 临床多用左氧氟沙星, 使用率最高 (16.44%)。最后分析了天疱疮患者的一般资料, 其中男性患者 (54.79%) 占比大于女性患者 (45.21%); 年龄多在 60 岁以内 (54.79%) 并且多为重度患者 (60.27%); 天疱疮患者发生感染的原因与疾病的严重程度有关 ($P < 0.05$)。通过抗感染和糖皮质激素治疗外加常规护理, 天疱疮患者具有较高的治愈率 (71.23%)。**结论** 金黄色葡萄球菌是天疱疮住院患者创面感染最多的细菌, 该菌株的检出率稳步上升, MRSA 的检出率逐年下降。感染 MRSA 的天疱疮患者通过早期、足量和合理使用抗菌素后得到有效控制, 治疗及护理方案有效, 创面愈合好。

【关键词】 天疱疮; 感染; 菌种分布; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 抗菌素

中图分类号: R758.66 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.009

天疱疮是一种慢性、复发性、严重的表皮内棘层松解性大疱性自身免疫性疾病^[1-2], 发病年龄多在 50 ~ 60 岁^[3]。天疱疮患者全身或黏膜会出现松弛性大疱且并发糜烂, 创面的剧烈疼痛程度和日常清洁难度使得患者创面感染率高, 治疗效果差, 临床护理难, 患者满意度低^[4]。天疱疮虽是皮肤病中的少见疾病, 但在中国医学科学院皮肤病医院就诊治疗的患者数量位列全国前列。通过分析中国医学科学院皮肤病医院 2020 年 1 月~2023 年 12 月的临床微生物室分离出住院天疱疮患者创面细菌的分布及耐药情况, 结合天疱疮患者临床抗菌药物的使用及治疗护理情况, 为天疱疮的临床诊治和护理方案提供一些参考。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 研究对象为 2020 年 1 月~2023 年 12 月期间在中国医学科学院皮肤病医院因天疱疮住院患者送检微生物培养标本所分离的纯培养株。菌株来源的标本主要是创面分泌物。送检时间均在入院日当天治疗前取材, 遵医嘱进行创面取材, 采用一次性咽拭子无菌“Z 形”取材。

1.2 细菌鉴定 在临床微生物实验室进行微生物学分析, 遵循标准的实验室培养程序进行病原微生物的

分离、鉴定和药敏试验, 严格按《全国临床检验操作规程》(第 4 版)进行^[5]。使用基质辅助激光解吸电离/飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 技术 (Autof ms1000, 中国郑州安图生物) 进行细菌鉴定。仪器主要由基质辅助激光解吸电离离子源 (MALDI) 和飞行时间质谱分析仪 (TOF) 组成, 对采集的样品与数据库中的特征蛋白质指纹图谱进行比对、检索和鉴定, 得分 9 分以上, 可认为鉴定正确, 置信度高。试剂盒选用仪器配套前处理试剂盒。

1.3 药敏试验 采用 CLSI 推荐的微量肉汤稀释法 (MicroScan 微生物鉴定与药敏分析系统, WalkAway-96 plus, 美国贝克曼) 提供实测定量的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 药敏检测结果。选择革兰氏阳性菌药敏板对菌株进行药敏分析, 其中包含 28 种抗生素排列, 通过观察显示生长抑制的最低抗生素浓度可以确定受检微生物的 MIC 或定性敏感性 (敏感、中等敏感或耐药)。MRSA 菌株的鉴定采用于 16 ~ 20 h 的头孢西丁筛选孔 (CfxS) 和苯唑西林 MIC 结果判读。药敏质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 及粪肠球菌 ATCC 29213 为本院保存。

1.4 天疱疮感染 MRSA 患者的治疗护理方案 根据

【通信作者】 周旋, E-mail: 281401680@qq.com

【基金项目】 中国医学科学院皮肤病医院 2022 年护理科研基金 (PYSHL2022009)

【收稿日期】 2024-06-23

天疱疮的疾病严重程度和患者个体差异进行综合评估, 拟定常规治疗方案, 此方案根据临床皮肤病学天疱疮治疗原则和我科护理团队根据减少多重耐药菌定植和感染推荐等级最高的护理干预措施, 以及参考了国内外专家对多重耐药菌定植及感染伤口的专家共识综合拟定。使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 0.5 ~ 1.5 mg/kg · d 静脉滴注, 或丙种免疫球蛋白、免疫抑制剂、生物制剂等^[6]。另外, 创面检测细菌阳性的患者根据创面分泌物细菌培养和药敏结果选择敏感的抗菌素^[7], 进行静脉输注、口服或外用治疗, 一般 10 ~ 14d 1 个周期, 整个治疗期间, 加强营养支持治疗, 提供高蛋白高热量高维生素饮食, 注意口腔卫生。创面清洁方面, 每日晨起指导患者 1:8000 高锰酸钾溶液全身泡浴。后用加热至接近体温的生理盐水进行创面冲洗, 根据创面面积、深度、生理盐水总量为 1 L 以上, 时间不小于 5 min, 低压力冲洗, 常规清创, 遵医嘱外用抗菌药物, 必要时也可使用伤口敷料, 如银离子敷料、泡沫敷料等。加强特殊部位创面皮损的护理, 如眼部、鼻部、耳部、口腔、腋窝、腹股沟、外阴部等^[8, 9]。做好消毒隔离工作, 认真执行手卫生, 保护皮损、正确使用外用药, 密切观察病情, 积极防治并发症。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计数资料用 n (%) 表示, 并采用 χ^2 检验, 等级资料采用非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 天疱疮创面细菌分布情况 共检出 22 种 484 株

细菌。排在前五的是金黄色葡萄球菌 240 株 (49.59%)、铜绿假单胞菌 61 株 (12.60%)、表皮葡萄球菌 24 株 (4.96%)、肺炎克雷伯菌 24 株 (4.96%)、纹带棒菌 17 株 (3.51%)。金黄色葡萄球菌占比最多, 且每年的检测株数呈逐步上升的趋势。详见表 1。

2.2 天疱疮类型与金黄色葡萄球菌检出情况 金黄色葡萄球菌总检出 240 株, 按天疱疮类型分, 寻常型 45.00% (108/240)、红斑型 8.33% (20/240)、落叶型 11.25% (27/240)、增殖型 0.42% (1/240)、副肿瘤型 3.33% (8/240)、未分类 31.67% (76/240), 检出最多为寻常型天疱疮, 检出最少为增殖型天疱疮。

2.3 MRSA 的感染情况 2020 年于 30 株细菌中检出 24 株 MRSA, 感染率为 80.00% (24/30)、2021 年 MRSA 感染率 32.14% (18/56)、2022 年 MRSA 感染率 35.94% (23/64)、2023 年 MRSA 感染率 8.89% (8/90)。2021 年和 2023 年检测菌株数显著少于 2020 年 ($\chi^2=17.906, P < 0.001$; $\chi^2=58.182, P < 0.001$), 感染 MRSA 菌株数逐渐下降 ($\chi^2=55.556, P < 0.001$), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。2020 年与其他年份的阳性检测结果差距过大的原因是 2020 年收治的天疱疮患者人数少, 但创面的 MRSA 检测率高。见表 2。

2.4 感染 MRSA 天疱疮患者使用抗菌素情况 左氧氟沙星 (16.44%)、多西环素 (8.22%)、复方多粘菌素 B (12.33%)、夫西地酸软膏 (9.59%)、左氧氟沙星和复方多粘菌素 B (12.33%), 由此可见, 临床中对于皮肤感染需用抗菌素时可先选用左氧氟沙星抗感染治疗, 见表 3。

表 1 患者感染病原菌种类前五及构成比 [(n, %), n=484]

细菌种类	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	总占比
金黄色葡萄球菌	30	56	64	90	49.59
铜绿假单胞菌	8	19	9	25	12.60
表皮葡萄球菌	4	9	2	9	4.96
肺炎克雷伯菌	8	2	2	12	4.96
纹带棒菌	0	7	1	9	3.51
合计	50	93	78	145	75.62

表 2 天疱疮患者 MRSA 感染情况 [(n, %), n=240]

年份	金黄色葡萄球菌	MRSA	感染率	χ^2	P
2020	30	24	80.00	55.556	$P < 0.001^*$
2021	56	18	32.14a	17.906	$P < 0.001^*$
2022	64	23	35.94b	17.020	$P < 0.001^*$
2023	90	8	8.89c	58.182	$P < 0.001^*$

注: a: 2020 年与 2021 年比较, b: 2022 年与 2023 年比较, c: 2020 年与 2023 年比较; * $P < 0.05$

2.5 天疱疮 MRSA 患者的治疗结局 分析天疱疮 MRSA 患者的一般资料发现, 男性患者的构成比 (54.79%) 大于女性患者 (45.21%), 患病年龄多小于 60 岁 (54.79%)。疾病严重程度参照朱学骏的分类标准, 将患者分为轻、中、重度 3 组 (皮损 < 10% 体表面积为轻症, 10% ~ 50% 为中症, > 50% 为

重症)^[10], 由表 4 可知患者多为重度 (60.27%)。统计分析结果可知, 天疱疮患者发生感染的因素和年龄、性别和住院天数等无关, 与疾病的严重程度显著相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。通过治疗, 天疱疮患者的愈合情况良好 (71.23%)。见表 4。

表 3 感染 MRSA 天疱疮患者使用抗菌素情况 [(n, %), n=73]

抗生素	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	总占比
左氧氟沙星 (左克)	2	6	2	2	16.44
多西环素	0	0	4	2	8.22
复方多粘菌素 B	1	2	6	0	12.33
夫西地酸软膏	2	1	3	1	9.59
左氧氟沙星 + 复方多粘菌素 B	6	0	3	0	12.33
合计	11	9	18	5	58.90

表 4 天疱疮 MRSA 患者基本信息一览表 [例 (%), n=73]

特征	类别	2020	2021	2022	2023	构成比	χ^2/z	P
性别	男	15	7	14	4	54.79%	2.831	0.418
	女	9	11	9	4	45.21%		
年龄	≤ 60 岁	14	11	10	5	54.79%	1.792	0.617
	> 60 岁	10	7	13	3	45.21%		
疾病严重程度	轻	0	0	0	0	0.00%	8.412	0.015*
	中	10	8	10	1	39.73%		
	重	14	10	13	7	60.27%		
住院天数	≤ 20d	11	5	10	6	43.84%	5.081	0.166
	> 20d	13	13	13	2	56.16%		
愈合情况	完全愈合	17	14	15	6	71.23%	9.170	0.010*
	部分愈合	6	4	7	3	27.40%		
	未愈合	1	0	0	0	1.37%		

注: * $P < 0.05$

3 结论

天疱疮是危及生命的皮肤病之一, 因创面大, 水疱易破形成糜烂面, 糜烂面不易愈合, 疼痛剧烈等因素, 严重影响患者的生活质量, 是临床护理的一大难题。此外, 随着糖皮质激素及免疫抑制剂的广泛使用, 药物并发症的问题随之显现, 如感染、消化道溃疡出血、心力衰竭^[2]。本研究通过对中国医学科学院皮肤病医院 2020 年 1 月 ~ 2023 年 12 月收治的天疱疮患者创面细菌培养结果、治疗方案、治疗结局等病例资料、临床检验数据进行调查分析, 统计出中国医学科学院皮肤病医院近 4 年来天疱疮住院患者创面细菌以及 MRSA 的检出情况、细菌与疾病种类的关系、临床抗菌素的使用、以及患者的基本情况、疾病严重

程度、住院天数等情况。

本研究共检出创面细菌 22 种 484 株, 其中金黄色葡萄球菌占比 49.59%, 提示天疱疮患者最常见的感染病原菌是金黄色葡萄球菌, 其次为铜绿假单胞菌, 这与金黄色葡萄球菌在人体皮肤中大量定植有关^[11]。天疱疮根据临床特点分为寻常型、红斑型、落叶型和增殖型, 最常见的为寻常型天疱疮和落叶型天疱疮^[12]。本研究中寻常型占比 45.00%、落叶型占比 11.25%, 与文献报道一致^[13]。

通过对天疱疮患者 MRSA 检测结果可知, MRSA 的检测率呈逐年下降的趋势, 考虑可能与以下因素有关: ① 疾病的快速诊断和临床抗感染治疗的有效使用使疾病严重程度变轻, 创面减少; ② 居家创面护

理到位；③更多生物制剂的临床广泛使用等^[14]。

最后分析天疱疮患者的一般资料发现，男性患天疱疮的比例大于女性，且年龄多在 60 岁以内。天疱疮患者的感染因素多与疾病的严重程度呈显著性相关 ($P < 0.05$)，与患者的年龄、住院天数和性别无相关性，主要是因为病情越重，全身广泛水疱，糜烂渗出，糖皮质激素用量大^[15]，更易合并感染。本研究患者经过积极诊疗疗效较好，愈合率 71.23%，考虑与患者对感染的重视和及时诊治、对皮肤黏膜的有效护理及对病情的有效控制有关。

总之，随着天疱疮患者细菌检测率的逐年增加，而特殊耐药菌检测率呈逐年下降的趋势，大部分的细菌在经验性或药敏结果的支持下按流程用药即可达到较好的效果，不会影响患者创面的愈合。但天疱疮患者的住院时间长，创面反复感染的风险仍然存在。反复感染、混合感染、疾病治疗不敏感、经济问题、新方案使用局限等问题^[16]，为天疱疮的治疗和护理带来新的挑战。

参考文献：

- [1] 杜文玉, 廖勇梅, 雷启蓉, 等. 天疱疮患者感染状况与干预措施研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (21): 4905-4907.
- [2] 赵辩. 中国临床皮肤病学 [M]. 2 版. 南京: 江苏科学出版社, 2017: 1181-1182.
- [3] 李涛. 天疱疮患者合并感染的影响因素分析 [J]. 中国当代医药, 2022, 29 (32): 54-57.
- [4] 楼俊晓, 何剑萍, 何风玲, 等. 天疱疮患者医院的相关因素及感染耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (6): 868-871.
- [5] 张文涛, 杨伟江, 罗杰夫, 等. 皮肤科感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析 [J]. 重庆医学, 2021, 50 (10): 1663-1667.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会. 寻常型天疱疮诊断和治疗专家建议 (2020) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (1): 1-7.
- [7] 武杰, 赵建平. MRSA 的检测、耐药、流行及抗菌药物选择的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46 (9): 837-844.
- [8] 杨甜, 闫春燕, 何玉红. 集束化护理在寻常性天疱疮患者皮肤换药护理中的应用 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2021, 14 (3): 175-176.
- [9] 叶琴. 纳米银抗菌凝胶在寻常型天疱疮患者皮肤护理中的应用 [J]. 皮肤病与性病, 2019, (1): 84-85.
- [10] 楼小航, 刘继峰, 吴纪龙, 等. 102 例天疱疮患者合并感染临床分析 [J]. 中华全科医学, 2016, 14 (4): 563-565.
- [11] 郭建美, 孙楠, 仲少敏, 等. 皮肤屏障功能损伤及恢复与金黄色葡萄球菌定植的关系 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7 (19): 8768-8773.
- [12] 谢媛媛. 天疱疮临床特征及合并感染相关因素分析 [D]. 兰州大学, 2020.
- [13] Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus [J]. Lancet (London, England), 2019, 394 (10201): 882-894.
- [14] 胥璟, 丹琪. 生物制剂治疗类天疱疮的研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37 (5): 328-331.
- [15] 郑小苹, 周斐然, 李仲华, 等. 天疱疮患者合并感染的特征及高危因素分析 [J]. 微生物与感染, 2023, 18 (3): 157-162.
- [16] 周航帆, 江璐. 病毒感染相关天疱疮 [J]. 口腔医学, 2023, 43 (9): 854-860.

超脉冲点阵二氧化碳激光联合曲安奈德湿敷治疗增生性瘢痕的疗效

李劲涛, 赵武超

(河南科技大学第二附属医院皮肤科, 河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探究在增生性瘢痕的治疗中联合使用超脉冲点阵二氧化碳激光与曲安奈德湿敷的疗效, 观察该疗法对温哥华瘢痕量表评分的影响。**方法** 将 2021 年 2 月~2024 年 2 月期间在我院治疗的 86 例增生性瘢痕患者纳入观察, 用随机数字表法分为单独组和复合组各 43 例。单独组应用超脉冲点阵二氧化碳激光, 复合组在单独组的基础上联合曲安奈德湿敷。观察两组的治疗效果, 利用温哥华瘢痕量表评分评估治疗前后两组患者的瘢痕状态, 记录两组的不良反应。**结果** 复合组经联合治疗后效果比单独组更佳 ($P < 0.05$); 复合组经治疗后温哥华瘢痕量表评分比单独组更低 ($P < 0.05$); 治疗过程中复合组与单独组不良反应总发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 超脉冲点阵二氧化碳激光联合曲安奈德湿敷治疗增生性瘢痕效果显著, 有助于降低温哥华瘢痕量表评分, 且不良反应少, 疗法安全可靠。

【关键词】 超脉冲点阵二氧化碳激光; 曲安奈德; 增生性瘢痕; 温哥华瘢痕量表评分

中图分类号: R622 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.010

增生性瘢痕 (hypertrophic scar, HS) 是一种皮肤疾病, 是机体受到创伤导致皮肤真皮层被破坏后, 皮肤出现异常修复引起的皮肤组织成纤维细胞增生, 不仅与正常皮肤存在明显界限, 影响患处外观, 还可能继发挛缩畸形, 限制肢体或躯干的局部正常功能^[1, 2]。目前临床上治疗 HS 主要是通过抑制成纤维细胞来实现, 手术、激光和药物是临床上常用的治疗手段^[3, 4], 激光治疗中, 以点阵二氧化碳 (carbon dioxide, CO₂) 激光发展最为迅速, 能短时间内改善瘢痕状态, 不良反应较少, 且超脉冲点阵 CO₂ 激光同时具备剥脱性治疗与非剥脱性的优势^[5], 在治疗 HS 方面疗效确切, 但其单一治疗效果仍因人而异。而抗瘢痕药物中, 临床上常使用曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA), 该药物是一种糖皮质激素, 具有抗炎与抗瘢痕作用, 已有研究表明, 其能抑制成纤维组织增生, 减少剖宫产术后瘢痕的形成, 可起到预防纤维结反应、脂肪液化的作用^[6, 7]。目前关于两者联合进行瘢痕治疗的报道较少, 故本研究探讨超脉冲点阵 CO₂ 激光联合 TA 湿敷治疗 HS 的疗效及对温哥华瘢痕量表 (vancouver scar scale, VSS) 评分的影响, 结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2021 年 2 月~2024 年 2 月期间入院治疗的 HS 患者, 将满足要求的 86 例患者纳入观察。纳入标准: ① 与 HS 的诊断标准一致^[8]; ② 年龄 18 周岁以上; ③ 拟接受激光治疗; ④ 患者对研究受益及风险知情并同意参与。排除标准: ① 瘢痕部位存在感染; ② 伴有血液或免疫系统疾病; ③ 对本研究药物存在过敏史; ④ 合并恶性肿瘤或重要脏器功能性疾病; ⑤ 妊娠期与哺乳期女性; ⑥

半年内有手术或激素类药物治疗。用随机数字表法分为单独组和复合组各 43 例。复合组男/女比例为 23/20; 年龄 36.54 ± 3.25 岁; HS 持续时间 5.46 ± 1.15 个月; HS 面积 $45.52 \pm 4.32\text{cm}^2$; HS 部位: 下肢 13 例, 胸背部 16 例, 肩胛部 6 例, 下腹 8 例。单独组男/女比例为 19/24; 年龄 37.24 ± 3.32 岁; HS 持续时间 5.54 ± 1.24 个月; HS 面积 $45.83 \pm 4.55\text{cm}^2$; HS 部位: 下肢 15 例, 胸背部 14 例, 肩胛部 8 例, 下腹 6 例。两组患者的基础资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可进行对比研究。本研究符合伦理学原则, 经过医院伦理委员会审批 (20218283), 患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法 单独组: 应用超脉冲点阵 CO₂ 激光治疗, 使用复方利多卡因乳膏覆盖在瘢痕上进行局部麻醉, 保鲜膜覆盖 60min。待麻醉起效后清理乳膏, 医用酒精对瘢痕部位消毒, 利用超脉冲点阵 CO₂ 激光治疗机 (DM-300 型, 长春市迪美光电技术有限责任公司) 对患者实施激光治疗, 设置参数: 波长 $10.6\mu\text{m}$, 频率 300Hz, 间隔时间 1s, 光斑直径 1cm, 瘢痕厚度 $< 2\text{mm}$ 处选用能量 60 ~ 90mJ, 瘢痕厚度为 2 ~ 5mm 处选用 90 ~ 150mJ, 瘢痕厚度 $> 5\text{mm}$ 处选用 150mJ, 点间距 1mm, 覆盖率 20%, 停留时间 1ms。治疗结束后使用胶原贴敷料 (国械注准 20163141290, 广州创尔生物技术股份有限公司, $\phi 21.5$) 贴敷瘢痕部位, 30min 后取下, 1 次/d, 注意防晒, 避免接触水。每 2 周治疗 1 次, 共治疗 6 次。

复合组: 在单独组的基础上联合 TA 湿敷治疗, 于每次胶原贴敷料贴敷前实施, 操作如下: 将 TA 注射液 (国药准字 H53021605, 昆明积大制药股份有限

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ2023062)

【收稿日期】 2024-07-22

公司, 2mL : 80mg) 与盐酸利多卡因注射液 (国药准字 H20133208, 天津金耀集团湖北天药药业股份有限公司, 5mL : 100mg) 进行 1:1 等体积配比, 将无菌纱布充分浸泡后贴敷于瘢痕部位, 湿敷 30min, 1 次/d, 连续治疗 12 周。

1.3 观察指标 ① 临床疗效^[9]: 显效, HS 消散, 瘢痕部位无凸起, 皮肤颜色接近正常肤色, 无明显毛细血管, 皮肤触感良好; 有效, 瘢痕处存在轻微隆起, 皮肤颜色为浅褐色, 能见到少许毛细血管, 皮肤触感相对柔软; 无效, 瘢痕部位仍隆起, 皮肤颜色为红色, 毛细血管明显, 皮肤触感坚硬。总有效率 = 显效率 + 有效率。② VSS 评分^[10]: 该量表有色泽、厚度、血管分布、柔软度等 4 个分类, 其分值为 3 分、4 分、3 分、5 分, 共 15 分, 评分越高说明增生程度越高。③ 记录治疗过程中的不良反应。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析, 计数类资料用 $n(\%)$ 描述, 组间比较用 χ^2 检验。计量类资料用 Shapiro-wilk 方法进行正态性检验, 符合正态分布的数据使用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较 经治疗后, 复合组的临床疗效总有效率高于单独组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
复合组	43	25 (58.14)	15 (34.88)	3 (6.98)	40 (93.02)
单独组	43	21 (48.84)	12 (27.90)	10 (23.26)	33 (76.74)
χ^2					4.440
P					0.035*

注: * $P < 0.05$

2.2 VSS 评分比较 两组患者的 VSS 评分在治疗前无显著差异 ($P > 0.05$); 两组经治疗后相较治疗前在 VSS 各维度评分明显降低 ($P < 0.05$), 且复合组经过治疗后患者的 VSS 各维度评分比单独组更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不良反应比较 两组患者治疗过程中的不良反应包括色素沉着、红斑与毛囊炎等, 均自行缓解, 未影响疗程, 复合组色素沉着 2 例, 红斑和毛囊炎各 1

表 2 两组治疗前后 VSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

瘢痕特征		复合组	单独组	t	P
色泽	治疗前	1.74 ± 0.46	1.86 ± 0.54	1.109	0.270
	治疗后	1.02 ± 0.21	1.15 ± 0.25	2.611	0.011*
厚度	治疗前	2.58 ± 0.60	2.65 ± 0.64	0.523	0.602
	治疗后	1.25 ± 0.36	1.47 ± 0.38	2.756	0.007*
血管分布	治疗前	1.83 ± 0.42	1.95 ± 0.46	1.263	0.210
	治疗后	1.05 ± 0.23	1.22 ± 0.27	3.143	0.002*
柔软度	治疗前	2.84 ± 0.58	2.86 ± 0.62	0.154	0.878
	治疗后	1.48 ± 0.28	1.65 ± 0.33	2.576	0.012*

注: * $P < 0.05$

例, 不良反应总发生率为 9.30% (4/43), 单独组色素沉着和红斑各 2 例, 毛囊炎 1 例, 不良反应总发生率为 11.62% (5/43), 两组不良反应总发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

皮肤损伤后正常的修复过程包括细胞外基质合成与分解, 成纤维细胞增殖与凋亡, 这两者处于平衡状态, 而 HS 的发生是因这两者间平衡被打破, 皮肤过度修复而产生的病理性变化^[11]。超脉冲点阵 CO₂ 激光是临床常用于治疗 HS 的方式之一, 通过超脉冲点阵 CO₂ 激光在治疗中产生的光热效应, 在患者瘢痕部位形成矩阵状热损区, 破坏瘢痕处增生的成纤维

细胞, 而瘢痕周围未损伤的细胞通过迁移对损伤区的表皮细胞进行修复。既往研究证实超脉冲点阵 CO₂ 激光可使皮肤表皮厚度增加, 真皮层的胶原纤维得到重新排列, 可明显改善 HS^[12, 13]。TA 的抗瘢痕作用主要是通过减少组织胺和 5-羟色胺等细胞因子的释放, 抑制成纤维细胞的增殖, 同时阻断胶原蛋白表达并增进胶原酶生成, 加快胶原蛋白的降解^[14]。本研究结果显示, 复合组经联合治疗的效果要优于单独组, 说明联合 TA 湿敷治疗 HS 能提高治疗的有效率。推测原因可能是超脉冲点阵 CO₂ 激光作用于瘢痕部位, 使瘢痕成纤维细胞溶解, 促进皮肤的自我修复, 加快瘢痕组织脱落, 而激光的作用会使治疗区域的皮

肤相对干燥,同时可能伴有红肿、瘙痒与刺痛等情况,联合 TA 湿敷能使药物渗透进皮肤,有效发挥其促进胶原降解的作用。刘家炜等^[15]研究报道,使用 TA 治疗瘢痕疙瘩能有效抑制瘢痕组织增生,TA 注射至瘢痕内,其能抑制成纤维细胞增殖,同时抑制组织修复过程中肉芽组织的形成,改善临床症状。

VSS 从色泽、厚度、血管分布、柔软度等 4 个维度对瘢痕评分,临床上常用来对瘢痕状态进行评估^[16, 17]。本研究结果,复合组经过治疗后患者的 VSS 评分比单独组更低,表明两组患者的瘢痕状况均得到改善,超脉冲点阵 CO₂ 激光联合 TA 湿敷治疗改善效果更明显。原因可能是 TA 可有效抑制胶原的合成,从而避免细胞外基质过度堆积引起皮肤隆起,提高胶原分解酶活性,促使胶原降解,减小瘢痕的厚度,缩小胶原纤维间隙^[18]。既往研究报道,在 HS 发生过程中,炎性细胞数量会异常增加,释放出大量的细胞因子,引起肉芽组织生成,部分细胞因子会抑制细胞正常修复,促使瘢痕产生增生性变化,炎性因子可能通过抑制成纤维细胞凋亡,促进胶原合成,以此来参与瘢痕的形成^[19, 20]。而超脉冲点阵 CO₂ 激光产生的热能凝固血管,对血管分布起到一定的抑制作用,TA 湿敷使药物分布均匀,通过抑制成纤维细胞增殖,来发挥其抗炎与抗瘢痕的作用,两种方式联合治疗可协同增加抗炎作用,通过有效抑制炎性因子来发挥抗瘢痕形成的作用。此外,本研究中,复合组与单独组中有患者出现色素沉着、红斑与毛囊炎等轻微不良反应,均自行缓解,未影响疗程,且两组不良反应总发生率相当,说明超脉冲点阵 CO₂ 激光联合 TA 湿敷治疗 HS 并未增加不良反应,此种联合治疗方式具有良好的安全性。

综上所述,超脉冲点阵 CO₂ 激光联合 TA 湿敷治疗 HS 疗效显著,能有效降低患者的 VSS 评分,减轻炎症反应,且不良反应发生少,安全性好,具有推广应用价值。

参考文献:

- [1] 赵文, 崔荣涛. 免疫细胞在增生性瘢痕形成中免疫调控机制的研究进展[J]. 中华整形外科杂志, 2023, 28(12): 1385-1392.
- [2] Waibel JS, Waibel H, Sedaghat E. Scar Therapy of Skin[J]. Facial Plast Surg Clin North Am, 2023, 31(4): 453-462.
- [3] 赵茜, 马瑛. 瘢痕注射联合手术切除激光治疗面部增生性瘢痕疗效及对 VSS 评分和瘙痒评分的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 406-411.
- [4] Ogawa R, Dohi T, Tosa M, et al. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol[J]. J Nippon Med Sch, 2021, 88(1): 2-9.
- [5] 王雷, 雍雨, 张龙, 等. 超脉冲 CO₂ 点阵激光联合低浓度 5-氟尿嘧啶对烧伤后增生性瘢痕患者的影响[J]. 中国美容整形外科杂志, 2023, 34(12): 754-756.
- [6] Wu Z, Huang D, Xie J, et al. Triamcinolone acetonide suppressed scar formation in mice and human hypertrophic scar fibroblasts in a dose-dependent manner[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(8): 226-231.
- [7] 郑玉红, 王付勇, 韩冬. 曲安奈德与 CO₂ 点阵激光对增生性瘢痕患者疗效的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2023, 22(4): 358-361.
- [8] 蔡景龙. 现代瘢痕学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 104-105.
- [9] 中国临床瘢痕防治专家共识制定小组. 中国临床瘢痕防治专家共识[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(6): 401-406.
- [10] 刘海兵, 唐丹, 曹海燕, 等. 温哥华瘢痕量表的信度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(3): 240-242.
- [11] 杨易, 王焕斌, 徐莺. 超脉冲打孔预处理联合光动力治疗增生性瘢痕疗效分析[J]. 生物医学工程与临床, 2023, 27(3): 342-345.
- [12] 弓辰, 何素霞, 李永林. 超脉冲二氧化碳点阵激光联合强脉冲光早期治疗深 II 度烧伤后瘢痕的效果评价[J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36(10): 1080-1084.
- [13] Lin L, Liao G, Chen J, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of the ultra-pulse CO₂ fractional laser in the treatment of depressed acne scars[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(2): 743-755.
- [14] 雷颖, 谭军, 欧阳华伟, 等. 复合激光技术联合多点微量注射曲安奈德治疗烧伤患儿增生性瘢痕的效果[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(9): 810-815.
- [15] 刘家炜, 潘锋. A 型肉毒素联合曲安奈德治疗瘢痕疙瘩的效果及影响因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(10): 1212-1215.
- [16] 魏战杰, 颜家琪, 杨永刚, 等. 温哥华瘢痕量表在曲安奈德治疗甲状腺术后增生性瘢痕中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(5): 924-927.
- [17] Chen HH, Huang TC, Hsu YC, et al. Prospective clinical trial comparing barbed dermal suture and interrupted suture closure of the anterolateral thigh flap donor site in a Taiwanese population based on the Vancouver scar scale and the patient and observer scar assessment scale[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2021, 74(11): 3196-3211.
- [18] 刘丹, 李茂玉, 吴丹. PRP 联合曲安奈德局部注射及瘢痕组织瓣修复术治疗瘢痕疙瘩疗效分析[J]. 中国美容医学, 2024, 33(4): 79-82.
- [19] 梁赞姜, 徐洋, 金洪娟, 等. NGF、IGF1 在烧伤后增生性瘢痕组织中的表达及意义[J]. 广东医学, 2022, 43(8): 982-987.
- [20] 李永来, 李莲花, 郑振龙, 等. 炎症因子及信号通路在瘢痕疙瘩中的研究进展[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2022, 36(4): 479-483.

26 例神经鞘瘤患者临床特征分析

李贤光

(昆明医科大学附属延安医院皮肤科, 云南 昆明 650051)

【摘要】目的 对皮肤科就诊的神经鞘瘤患者的临床及病理特点进行综合分析, 为临床医生进一步认识该病提供一定的参考。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月~2024 年 8 月在某综合医院皮肤科门诊诊断为神经鞘瘤患者的临床及病理资料。**结果** 26 例患者中, 男性患者 12 例, 女性患者 14 例, 男女比率为 1:1.17。年龄最大 75 岁, 最小 13 岁, 平均 34.23 ± 15.92 岁。年龄 ≤ 20 岁 5 例, 20~40 岁 14 例, 41~60 岁 5 例, >60 岁 2 例, 40 岁以下发病人数最多, 有 19 例, 占 73.08%。皮损部位: 面部 6 例、头皮 5 例、背部 3 例、手部 3 例、腹部 2 例、前臂 2 例、足部 2 例、左肩部 1 例、左大腿 1 例、右小腿 1 例。临床诊断与病理诊断一致 1 例, 诊断符合率仅为 3.8%。误诊以表皮囊肿最多, 为 12 例, 占 46.15%。主要组织病理特征: 真皮内境界清楚的瘤团, 瘤体内可见较多 S 形核的梭形细胞, 还可见 Verocay 小体。**结论** 神经鞘瘤可发生于不同年龄、不同部位。男女发生数差异不大。皮疹特异性不高。临床诊断困难, 确诊往往需要病理检查。

【关键词】 神经鞘瘤; 临床表现; 病理

中图分类号: R739.5 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.011

神经鞘瘤又名 Schwann 细胞瘤 (Schwannoma), 是由周围神经的 Schwann 鞘 (即神经鞘) 所形成的肿瘤。普遍认为此种肿瘤是一种神经鞘的肿瘤, 但究竟是起源于 Schwann 细胞, 还是起源于神经鞘的成纤维细胞, 尚有争论。本病可以自然发生, 也可能为外伤或其他刺激的结果, 也可与多发性神经纤维瘤并发^[1]。神经鞘瘤在临床上并不常见, 可广泛分布于全身各处, 发生于皮肤时, 常与皮肤肿瘤相混淆。本研究归纳了近 6 年余我院皮肤科门诊所有神经鞘瘤患者的临床和病理资料, 旨在为临床医生进一步认识该病提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月~2024 年 8 月在我院皮肤科门诊就诊、经病理检查确诊为神经鞘瘤的 26 例病例。

1.2 观察指标 针对其发病年龄、性别、病程、发病部位、临床皮损类型及症状、病理分型、临床和病理符合情况、治疗及转归等进行综合性分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件。计数资料用频数或百分率表示, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 一般情况 26 例患者中, 男性患者 12 例, 女性患者 14 例, 男女比率为 1:1.17; 年龄最大 75 岁, 最小 13 岁, 平均 34.23 ± 15.92 岁。年龄 ≤ 20 岁 5 例, 20~40 岁 14 例, 41~60 岁 5 例, >60 岁 2 例, 40 岁以下发病人数最多, 有 19 例, 占 73.08%。病程最短的为 5 月, 最长的为 15 年。见表 1。

表 1 26 例神经鞘瘤年龄分布 (n, %)

年龄	病例数	构成比
≤ 20 岁	5	19.23
20~40 岁	14	53.85
41~60 岁	5	19.23
>60 岁	2	7.69

2.2 发病部位 面部 6 例 (23.07%)、头皮 5 例 (19.23%)、背部 3 例 (11.54%)、手部 3 例 (11.54%)、腹部 2 例 (7.69%)、前臂 2 例 (7.69%)、足部 2 例 (7.69%)、左肩部 1 例 (3.85%)、左大腿 1 例 (3.85%)、右小腿 1 例 (3.85%)。

2.3 临床表现 皮损表现为丘疹 2 例 (19.23%)、结节 24 例 (80.77%)。皮损大小在 0.3~3cm²。皮损颜色表现为肤色、褐色及暗红色, 以肤色居多。表面光滑, 圆形或类圆形, 边界清楚, 无压痛, 活动度可 (图 1、图 2)。患者没有明显的自觉症状。



图 1 右侧颞部肤色丘疹, 直径约 3mm, 表面光滑



图 2 左侧手背皮下结节, 直径约 1cm, 表面光滑

2.4 主要病理特征 真皮内可见境界清楚的肿瘤团块, 呈结节状, 结节与周围组织边界清楚, 假包膜形成, 瘤体内可见较多 S 形核的梭形细胞, 细胞未见异型性, 还可见 Verocay 小体 (图 3)。

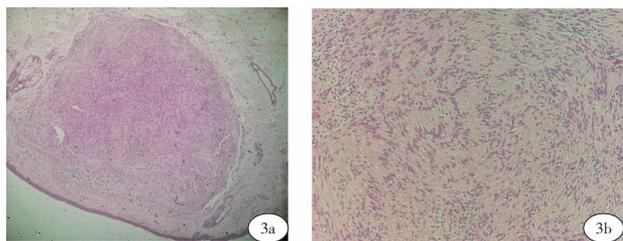


图 3a (HE × 40)、图 3b (HE × 200) 真皮内境界清楚的肿瘤团块, 见 Verocay 小体

图 3 患者的病理图片

2.5 临床和病理符合情况 26 例患者仅有 1 例临床诊断为神经鞘瘤, 符合率为 3.80%。误诊以表皮囊肿最多, 为 12 例, 占 46.15% (究其原因, 神经鞘瘤在临床上多数表现为圆形或类圆形皮下结节, 活动度可, 临床表现很容易和表皮囊肿混淆)。临床误诊为纤维瘤 3 例、腱鞘囊肿 2 例、毛母质瘤 1 例、神经纤维瘤 1 例, 临床诊断待诊 6 例。

2.6 治疗和转归 所有患者均采用手术切除, 治疗后随访 3 个月, 均未见复发。

3 讨论

神经鞘瘤由 Verocay^[2]首次描述, 由 Stout^[3]于 1935 年具体描述了神经外胚层来源的肿瘤 (神经外胚层由施万细胞核胶原纤维组成), 在认识到它们的来源后, 命名了神经鞘瘤。

无论是遗传性还是散发性, 几乎所有的神经鞘瘤都是由 NF2 肿瘤抑制基因的基因失活引起的, 很少发现有协同突变^[4]。NF2 蛋白产物 Merlin (schwannomin) 的失活导致各种细胞内信号通路的失调, 如 Rac1、Ras、PAK1 和 mTORC1。其他肿瘤抑制基因包括 LZTR1、SMARCB1 和 COQ6 的失活也与神经鞘瘤的发展有关^[5, 6]。

神经鞘瘤各种年龄、不同性别均可发生。通常为单发, 有时多发。大小不等, 大者可达数厘米。皮肤损害常发生于四肢, 尤其是屈侧较大神经所在的部位。其他如颈、面、头皮、眼及眶部也可发生。通常无自觉症状, 但有时伴有疼痛及压痛^[1]。本研究中, 发病年龄分布于 13 ~ 75 岁, 儿童至老年人均有发病, 但 20 ~ 40 岁的年龄阶段居多。男女发病例数差异不大, 发病部位以头面部居多。皮疹以结节性损害为主, 均为单发, 皮损颜色表现为肤色、褐色及暗红色, 以肤色居多。没有自觉症状。表面光滑, 圆形或类圆形,

边界清楚, 无压痛, 活动度可。皮损大小在 0.3 ~ 3cm²。Kondo 等^[7]报道了 1 例右侧小腿的巨大神经鞘瘤, 伴有触碰疼痛。Yousefian 等^[8]报道了 1 例左枕头皮上 4.1 × 3.5 cm² 大小神经鞘瘤, 伴有疼痛症状。可见, 神经鞘瘤一般没有症状, 但压迫邻近神经时, 也可以出现疼痛症状。

另外, 神经鞘瘤还有一些特殊的临床表现。Nguyen 等^[9]报道了 1 例 2 岁儿童右臀部左上象限深棕色肿块, 出生时皮损表面较平, 大小为 3.31cm, 就诊时增大至 7 × 5 × 3cm³ 大小, 病理和免疫组化证实为黑色素性神经鞘瘤。一名 50 岁的男性患者, 左脚足底前表面直径 1.2cm、持续 3 年的结节性溃疡病变, 触诊时有中度疼痛, 没有全身症状。临床诊断为无色素结节性黑色素瘤。环钻取材 (4mm), 初步病理诊断为结节性黑色素瘤。之后进行了完全切除, 病理提示由梭形细胞组成的溃疡性皮肤肿瘤, 没有相关的异型性, 细胞密度最高的区域偶尔会出现核栅栏 (Verocay 小体)。S100 和 SOX10 的免疫组织化学呈阳性, 未发现 Melan A、HMB45、PRAME 的表达。最终诊断为细胞神经鞘瘤^[10]。另外, 神经鞘瘤还可表现为神经鞘瘤 / 神经周围瘤和神经鞘瘤 / 神经纤维瘤的混合特征^[11]。

病理检查是诊断神经鞘瘤的金标准。然而, 术前影像学检查是有帮助的。CT 对神经鞘瘤的有用性有限, 因为它只能正确诊断 14% 的病例。在 CT 扫描中, 神经鞘瘤可能显示低至中等密度的囊性肿块; 因此, 它很难与其他常见的头皮囊性病区分开来。MRI 是诊断神经鞘瘤更准确的成像工具, 25 例中有 20 例 (80%) 被诊断为神经鞘瘤^[12]。超声对于神经鞘瘤的诊断亦有一定的价值。刘勋等^[13]回顾性分析了最终病理证实的 55 例神经鞘瘤二维超声影像学特征。术前超声提示神经鞘瘤者 34 例, 准确性约 61.8% (34/55)。其中肌层内 33 例术前超声提示 30 例, 与病理结果对照准确性 90.9% (30/33), 皮下浅筋膜层内 22 例术前超声提示者 4 例, 与病理结果对照准确性约 18.2% (4/22)。肌层间隙内神经鞘瘤诊断准确性明显高于浅筋膜层 ($P < 0.001$)。出现囊性变及鼠尾征者对于肌层内神经鞘瘤的诊断具有很高的准确性。超声检查医师对于神经解剖掌握程度, 对于提高浅表周围神经鞘瘤的诊断准确性具有关键性作用。

病理上神经鞘瘤主要表现是 S 型核的施万细胞, 有两种组织病理学形态的改变: Antoni A 型, 即致密型, 施万细胞排列紧密, 可见 Verocay 小体; Antoni B 型, 施万细胞散在分布。S100 示瘤细胞弥

漫阳性^[14]。病理上,神经鞘瘤除了经典型外,至少有 11 种不同的组织病理亚型被描述。这些变异包括古老型神经鞘瘤、细胞神经鞘瘤、丛状神经鞘瘤、黑质性神经鞘瘤、上皮样神经鞘瘤、混合神经鞘瘤/神经纤维瘤、混合神经鞘瘤/神经周围瘤、胃肠道神经鞘瘤、神经母细胞瘤样神经鞘瘤、脂母细胞神经鞘瘤、微囊性/网状神经鞘瘤。所有这些组织病理学变异突出了神经鞘瘤的形态异质性,不了解这些不寻常的组织病理亚型可能导致诊断缺陷和误治的风险^[15]。

神经鞘瘤需要和真皮或者皮下组织的肿瘤,如纤维瘤、神经纤维瘤及脂肪瘤相鉴别,同时,还需要与表皮囊肿或皮样囊肿、血管瘤、机化的血肿等相鉴别。

我科 26 例病例中,仅有 1 例在术前诊断为神经鞘瘤,诊断符合率仅为 3.8%。可见,神经鞘瘤临床上很难做出正确诊断,确诊往往需要组织病理。但同时我们也应认识到,神经鞘瘤病理上的分型很多,除经典型外还有很多亚型,需要我们皮肤科医生、特别是病理医生加强学习,提高诊断的准确性,尽量避免误诊。

参考文献:

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 1850.
- [2] Verocay J. Zur kenntnis der neurofibrome[J]. Beitr Pathol Anat, 1910, 48: 1-69.
- [3] Stout AP. The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma)[J]. Am J Cancer, 1935, 24(4): 751-780.
- [4] Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, et al. The genomic landscape of schwannoma[J]. Nat Genet, 2016, 48(11): 1339-1348.
- [5] Brodhun M, Stahn V, Harder A. Pathogenesis and molecular pathology of vestibular schwannoma[J]. HNO, 2017, 65(5): 362-372.
- [6] Mehta GU, Feldman MJ, Wang H, et al. Unilateral vestibular schwannoma in a patient with schwannomatosis in the absence of LZTR1 mutation[J]. J Neurosurg, 2016, 125(6): 1469-1471.
- [7] Kondo RN, Junior PR, Taguti P. Cutaneous schwannoma: an atypical presentation[J]. An Bras Dermatol, 2017, 92(3): 441-442.
- [8] Yousefian F, Roberts M, Hammel J, et al. Painful schwannoma of scalp: A case report[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2023, 26(11): 1-3.
- [9] Nguyen QD, Lauck KC, Hebert AA, et al. Cutaneous Melanotic Schwannoma in a Pediatric Patient[J]. Dermatol Surg, 2021, 47(12): 1661-1663.
- [10] Ruz Portero B, García de Sola Llamas C, Pérez Pérez M, et al. Cellular Schwannoma Mimicking a Nodular Melanoma on the Sole of the Foot, an Avoidable Diagnostic Pitfall[J]. Am J Dermatopathol, 2024, 46(9): 79-83.
- [11] Shanouda S, Kaya G. Benign Cutaneous Peripheral Nerve Sheath Tumor with Hybrid Features: Report of Two Cases with Schwannoma/Perineurioma and Schwannoma/Neurofibroma Components[J]. Dermatopathology (Basel), 2017, 4(1-4): 1-6.
- [12] Yasumatsu R, Nakashima T, Miyazaki R, et al. Diagnosis and management of extracranial head and neck schwannomas: a review of 27 cases[J]. Int J Otolaryngol, 2013, 2013: 973045-973049.
- [13] 刘勋, 陈霁. 超声对不同软组织层次浅表神经鞘瘤诊断准确性的差异性分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(7): 647-649.
- [14] 高天文, 王雷, 廖文俊. 实用皮肤组织病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 947-948.
- [15] Georgescu TA, Dumitru AV, Oproiu AM, et al. Cutaneous microcystic/reticular schwannoma: case report and literature review of an exceedingly rare entity with an unusual presentation[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(1): 303-309.

莆田地区 4500 例过敏患者过敏原检测结果分析

张婷婷, 陈俊伟

(莆田市第一医院检验科, 福建 莆田 351100)

【摘要】 目的 了解莆田地区过敏患者过敏原检测结果与分布特征, 为过敏性疾病防治和干预治疗提供依据和帮助。**方法** 选取 2023 年 1 月~2023 年 12 月于莆田市第一医院进行过敏原筛查的 4500 例过敏患者作为研究对象, 利用免疫印迹法检测吸入性过敏原和食入性过敏原特异性 IgE 抗体, 分析患者过敏原阳性情况及差异。**结果** 4500 例患者共检出阳性 3174 例, 阳性率 70.53%。门诊患者 2440 例 (71.89%), 体检患者 299 例 (62.16%), 住院患者 435 例 (69.60%)。男性患者 1651 例 (74.77%), 女性患者 1523 例 (66.45%)。在吸入性过敏原中, 阳性率居前 5 位的过敏原分别为粉尘螨 (1324 例, 29.42%)、念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉 (1081 例, 24.02%)、狗毛皮屑 (857 例, 19.04%)、蟑螂 (673 例, 14.96%) 和猫毛皮屑 (478 例, 10.62%)。在食入性过敏原中, 阳性率居前 5 位的过敏原分别为牛奶 (1438 例, 31.96%)、虾蟹 (592 例, 13.16%)、鸡蛋白 (551 例, 12.24%)、小麦/荞麦 (333 例, 7.40%) 和桃/苹果/芒果/荔枝/草莓 (302 例, 6.71%)。在过敏原阳性患者中, 对 1 种过敏原阳性人数共 1044 例 (占 32.89%), 对多种 (2 种) 过敏原阳性人数共 2130 例 (占 67.11%)。10 岁患者过敏原阳性人数最多 (1398 例, 81.00%), 不同年龄组间差异具有统计学意义 $\chi^2=265.331$, $P<0.001$)。在吸入性过敏原中, 粉尘螨 $\chi^2=13.186$, $P<0.001$)、念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉 $\chi^2=24.329$, $P<0.001$)、狗毛皮屑 $\chi^2=13.138$, $P<0.001$) 和猫毛皮屑 $\chi^2=19.420$, $P<0.001$) 在男性与女性患者易感性上差异具有统计学意义; 在食入性过敏原中, 牛奶 $\chi^2=21.874$, $P<0.001$)、虾蟹 $\chi^2=48.133$, $P<0.001$)、鸡蛋白 $\chi^2=12.967$, $P<0.001$) 和小麦/荞麦 $\chi^2=4.252$, $P=0.039$) 在男性与女性患者易感性上差异具有统计学意义。除粉尘螨 $\chi^2=0.037$, $P=0.847$) 外, 其余吸入性过敏原在未成年与成年组间均有统计学意义, 除小麦/荞麦 $\chi^2=0.010$, $P=0.919$) 和鱼 $\chi^2=3.186$, $P=0.074$) 外, 其余食入性过敏原在未成年与成年组间均有统计学意义。**结论** 莆田地区过敏原主要为粉尘螨和牛奶, 过敏原阳性检出率高且以低龄患者为主, 应加强预防过敏教育, 避免引发过敏性疾病。

【关键词】 过敏原; IgE 抗体; 超敏反应; 过敏性疾病

中图分类号: R593.1 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.012

免疫应答指机体免疫系统对抗原刺激所产生的以排除抗原为目标的生理过程, 以维护机体内环境稳态, 是机体一项重要的防御功能。当这种免疫应答造成机体紊乱和疾病即为变态反应^[1]。过敏作为常见的一类变态反应, 且多数患者过敏症状反复发作, 给患者的生活带来很大影响^[2]。随着过敏性疾病的发生率逐年增加, 及时筛查过敏原并避免接触过敏原对过敏性疾病的防控和治疗具有重要意义^[3]。研究表明, 通过检测血清中某种变应原的特异性 IgE (specificity IgE, sIgE), 有助于判断患者是否对该过敏原过敏, 进而诊断过敏性疾病^[4, 5]。然而, 过敏原分布因地域环境、饮食习惯等差异而不尽相同, 基于此, 本研究对 4500 例患者血清过敏原特异性 IgE 抗体检测结果进行统计分析, 回顾性分析患者过敏原谱及趋势, 为临床诊断和脱敏治疗提供依据和帮助, 为预防过敏性疾病提供数据支持。

1 对象及方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 1 月~2023 年 12 月于莆田市第一医院进行过敏原筛查的 4500 例过敏患者作为研究对象。按病人性别分组, 男性患者 2208 例, 女性患者 2292 例。按照病人类别分组: 门诊患

者 3394 例, 住院患者 625 例, 体检患者 481 例。纳入标准: 长期在莆田居住; 未使用药物治疗; 病历资料完整。排除标准: 患有全身感染性疾病+免疫缺陷、自身免疫病等免疫功能异常的患者; 进行脱敏治疗; 拒绝检查; 病历资料不全。

1.2 方法

1.2.1 过敏原检测 采用麦德维斯分析有限公司生产的过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂盒, 利用免疫印迹法检测吸入性过敏原 (猫毛皮屑、狗毛皮屑、粉尘螨、蟑螂、蒿、葎草和念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉) 和食入性过敏原 (鸡蛋白、牛奶、花生/黄豆、小麦/荞麦、腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃、鱼、虾蟹和桃/苹果/芒果/荔枝/草莓) 特异性 IgE 抗体。若待检标本某过敏原浓度检测结果 < 0.35 IU/mL, 则判定为阴性; 若检测结果为 $(0.35$ IU/mL, 则判定为阳性。

1.2.2 观察指标 ① 过敏原检测阳性分布情况; ② 吸入性与食入性过敏原检测结果; ③ 15 种过敏原阳性种类数检出情况; ④ 不同年龄组患者过敏原检测结果; ⑤ 不同性别患者过敏原检测结果分析; ⑥ 未成年与成年患者过敏原检测结果分析。

【通信作者】 陈俊伟, E-mail: ptsyycjw@163.com

【收稿日期】 2024-08-25

1.2.3 统计学处理 应用 SPSS 18.0 和 Excel 2013 软件对数据进行统计学处理及分析, 计数资料以例数 (n) 和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 过敏原检测阳性分布情况 4500 例患者中共检出阳性 3174 例, 阳性率 70.53%, 其中门诊患者中阳性的 2440 例, 阳性率 71.89%, 体检患者 299 例, 阳性率 62.16%, 住院患者 435 例, 阳性率 69.60%。男性患者 1651 例, 阳性率 74.77%, 女性患者 1523 例, 阳性率 66.45%。

2.2 吸入性与食入性过敏原检测结果 在吸入性过敏原中, 阳性率居前 5 位的过敏原分别为: 粉尘螨 (1324 例, 29.42%)、念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉 (1081 例, 24.02%)、狗毛皮屑 (857 例, 19.04%)、蟑螂 (673, 14.96%) 和猫毛皮屑 (478 例, 10.62%)。在食入性过敏原中, 阳性率居前 5 位的过敏原分别为: 牛奶 (1438 例, 31.96%)、虾蟹 (592 例, 13.16%)、鸡蛋白 (551 例, 12.24%)、小麦/荞麦 (333 例, 7.40%) 和桃/苹果/芒果/荔枝/草莓 (302 例, 6.71%)。见表 1。

表 1 吸入性与食入性过敏原检测结果 (n , %)

类别	过敏原	阳性 (例)	阳性率
吸入性过敏原	猫毛皮屑	478	10.62
	狗毛皮屑	857	19.04
	粉尘螨	1324	29.42
	蟑螂	673	14.96
	蒿	104	2.31
	葎草	217	4.82
	念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉	1081	24.02
食入性过敏原	鸡蛋白	551	12.24
	牛奶	1438	31.96
	花生/黄豆	279	6.20
	小麦/荞麦	333	7.40
	腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃	122	2.71
	鱼	51	1.13
	虾蟹	592	13.16
	桃/苹果/芒果/荔枝/草莓	302	6.71

2.3 15 种过敏原阳性种类数检出情况 在过敏原阳性患者中, 对 1 种过敏原阳性人数最多, 共 1044 例 (占 32.89%), 对多种 (≥ 2 种) 过敏原阳性人数

共 2130 例 (占 67.11%), 见表 2。

表 2 15 种过敏原阳性种类数检出情况 (n , %)

过敏原种类数	阳性 (例)	构成比
1 种	1044	32.89
2 种	767	24.17
3 种	589	18.56
4 种	341	10.74
5 种	191	6.02
6 种	110	3.47
7 种	63	1.98
8 种	35	1.10
9 种	16	0.50
10 种	13	0.41
11 种	5	0.16

2.4 不同年龄组患者过敏原检测结果 以 10 岁为组距划分 10 个年龄段, (10 岁患者过敏原阳性人数最多 (1398 例, 81.00%), 其次为 11 ~ 20 岁 (405 例, 79.26%), (91 岁患者阳性人数最少 (3 例, 42.86%), 不同年龄组间差异具有统计学意义 $\chi^2=265.331$, $P < 0.001$), 见表 3。

表 3 不同年龄组患者过敏原检测结果 (n , %)

年龄段分布	阳性 (例)	构成比 (%)	阳性率
< 10 岁	1398	44.05	81.00
11 ~ 20 岁	405	12.76	79.26
21 ~ 30 岁	375	11.81	67.57
31 ~ 40 岁	341	10.74	63.38
41 ~ 50 岁	205	6.46	49.52
51 ~ 60 岁	223	7.03	55.75
61 ~ 70 岁	125	3.94	62.50
71 ~ 80 岁	69	2.17	65.71
81 ~ 90 岁	30	0.95	68.18
> 91 岁	3	0.09	42.86

2.5 不同性别患者过敏原检测结果分析 在吸入性过敏原中, 粉尘螨 ($\chi^2=13.186$)、念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉 ($\chi^2=24.329$)、狗毛皮屑 ($\chi^2=13.138$) 和猫毛皮屑 ($\chi^2=19.420$) 在男性与女性患者易感性上差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 男性患者对粉尘螨、狗毛皮屑和猫毛皮屑易感, 而女性对念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉易感。在食入性过敏原中, 牛奶 ($\chi^2=21.874$, $P < 0.001$)、虾蟹 ($\chi^2=48.133$, $P < 0.001$)、鸡蛋白 ($\chi^2=12.967$, $P < 0.001$) 和小麦/荞麦 ($\chi^2=4.252$, $P=0.039$) 在不同性别患者易感性上差异具有统计学意义, 男性患者较女性患者更易感。见表 4。

2.6 未成年与成年患者过敏原检测结果分析 在吸入性过敏原中,除粉尘螨外,其余吸入性过敏原在未成年与成年组间均有统计学意义($P < 0.001$)。未成年患者对猫毛皮屑和狗毛皮屑($\chi^2=156.006$ 、 31.247 , $P < 0.001$)更易过敏,而成年患者对蟑螂、蒿、葎草和念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉($\chi^2=168.914$ 、 30.273 、 97.306 、 58.404 , $P < 0.001$)更易过敏。在食入性过敏原中,除小麦/荞麦和鱼

外,其余食入性过敏原在未成年与成年组间均有统计学意义($P < 0.001$)。未成年组对鸡蛋白、牛奶、花生/黄豆和虾蟹更易过敏($\chi^2=270.170$ 、 594.057 、 7.292 、 39.206 , $P < 0.001$),而成年组对腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃和桃/苹果/芒果/荔枝/草莓更易过敏($\chi^2=8.006$ 、 47.975 , $P < 0.001$),见表 5。

表 4 不同性别患者过敏原检测结果分析 [n (%)]

类别	过敏原	男性(n=1651)(人)	女性(n=1523)(人)	χ^2	P
吸入性过敏原	猫毛皮屑	293 (17.75)	185 (12.15)	19.420	< 0.001*
	狗毛皮屑	490 (29.68)	365 (23.97)	13.138	< 0.001*
	粉尘螨	727 (44.03)	574 (37.69)	13.186	< 0.001*
	蟑螂	338 (20.47)	334 (21.93)	1.009	0.315
	蒿	54 (3.27)	50 (3.28)	0.001	0.985
	葎草	124 (7.51)	93 (6.11)	2.453	0.117
	念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉	496 (30.04)	584 (38.35)	24.329	< 0.001*
	食入性过敏原	鸡蛋白	325 (19.69)	226 (14.84)	12.967
牛奶		813 (49.24)	624 (40.97)	21.874	< 0.001*
花生/黄豆		160 (9.69)	119 (7.81)	3.483	0.062
小麦/荞麦		191 (11.57)	142 (9.32)	4.252	0.039*
腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃		65 (3.94)	57 (3.74)	0.081	0.776
鱼		22 (1.33)	29 (1.90)	1.637	0.201
虾蟹		384 (23.26)	208 (13.66)	48.133	< 0.001*
桃/苹果/芒果/荔枝/草莓		160 (9.70)	142 (9.32)	0.124	0.725

注: * $P < 0.05$

表 5 未成年与成年患者过敏原检测结果分析 [n (%)]

类别	过敏原	未成年(n=1724)(人)	成年(n=1450)(人)	χ^2	P
吸入性过敏原	猫毛皮屑	385 (22.33)	93 (6.41)	156.006	< 0.001*
	狗毛皮屑	534 (30.97)	321 (22.14)	31.247	< 0.001*
	粉尘螨	704 (40.84)	597 (41.17)	0.037	0.847
	蟑螂	216 (12.53)	456 (31.45)	168.914	< 0.001*
	蒿	29 (1.68)	75 (5.17)	30.273	< 0.001*
	葎草	48 (2.78)	169 (11.66)	97.306	< 0.001*
	念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉	485 (28.13)	595 (41.03)	58.404	< 0.001*
	食入性过敏原	鸡蛋白	474 (27.49)	77 (5.31)	270.170
牛奶		1121 (65.02)	316 (21.79)	594.057	< 0.001*
花生/黄豆		173 (10.03)	106 (7.31)	7.292	0.001*
小麦/荞麦		180 (10.44)	153 (10.55)	0.010	0.919
腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃		51 (2.96)	71 (4.90)	8.006	< 0.001*
鱼		34 (1.97)	17 (1.17)	3.186	0.074
虾蟹		390 (22.62)	202 (13.93)	39.206	< 0.001*
桃/苹果/芒果/荔枝/草莓		107 (6.21)	195 (13.45)	47.975	< 0.010*

注: * $P < 0.05$

3 讨论

血清过敏原特异性 IgE 抗体检测是临床筛查过敏原的一种方法,与皮肤点刺试验和斑贴试验有所不同,该方法可对常见过敏原特异性 IgE 进行定量检测、安全性高,不受药物影响^[6]。本研究发现,4500 例患者中共检出阳性 3174 例,阳性率 70.53%,与郑州地区过敏患者阳性率相符,但高于怀化地区的阳性率,可能与不同地域、城市环境等有关^[7, 8]。在吸入性过敏原中,阳性率最高的过敏原是粉尘螨(29.42%),与此前多位学者研究发现一致,这可能是与城市所处地理位置有关^[9, 10]。适宜的环境能够为粉尘螨的生长和繁殖提供有利条件,提示人们要勤换衣物,居家被褥应多晾晒,方可有效防止接触粉尘螨而导致过敏。此外,狗毛皮屑、猫毛皮屑的阳性率也较高,可能是与患者个人爱好有关,喜欢饲养宠物猫狗,并与其嬉戏玩闹,从而吸入过多的毛皮屑,引发过敏。在食入性过敏原中,对牛奶过敏人数最多,共 1438 例(31.96%),与深圳、四川和北京等地区研究相符,可能是由于患者对牛奶不耐受,无法完全吸收^[11-13]。此外,对虾蟹过敏人群位居第 2(592 例, 13.16%),这可能是由于莆田地处沿海,海鲜为主要食用类产品,人们长期食用虾蟹等海产品而致。

引发过敏性疾病的过敏原种类繁多,患者由于自身因素或者居住环境、地区经济发展水平等条件可接触不同种类的过敏原。本研究发现,在过敏原阳性患者中,对 1 种过敏原阳性人数(1044 例, 32.89%)明显低于对多种(2 种)过敏原阳性人数(2130 例, 67.11%),说明多数患者对多种过敏原过敏,及时进行过敏原相关检测可防止过敏原叠加,造成严重过敏反应。本研究发现,(10 岁患者过敏原阳性人数最多(1398 例, 44.05%),而高龄患者过敏原阳性人数最少,总体上表现为随着年龄的增加,过敏原阳性患者呈逐渐降低趋势,可能与患者自身免疫系统有关,相对于高龄人群,低龄患者免疫系统尚未完全成熟,肠道菌群失调^[14],更易引发过敏,也进一步提示家长及社会公众要加强对低龄人群的过敏情况的关注。

本研究发现,在吸入性过敏原中,粉尘螨、念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉、狗毛皮屑和猫毛皮屑在男性与女性患者易感性上差异具有统计学意义($P < 0.001$),男性患者对粉尘螨、狗毛皮屑和猫毛皮屑易感,女性对念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉易感。男性患者居家饲养宠物,从而长期暴露于动物皮屑环境中,从而引发过敏,而女性患者喜欢居住于空调环境下,同时厨余厨卫作业使得女性患者

长期暴露于潮湿环境,增加真菌感染的可能性,进而引发过敏,因此可以根据过敏原检出情况对家居环境进行合理清洁和环境优化。在食入性过敏原中,牛奶、虾蟹、鸡蛋白和小麦/荞麦在不同性别患者易感性上差异具有统计学意义,男性患者较女性患者更易感,与秦嘉等^[15]研究相符,推测可能与患者饮食习惯有关,提示患者应均衡饮食,保持良好的饮食习惯,从而有效减少感染因食物过敏导致的过敏性疾病。

有研究表明,婴幼儿过敏原阳性率显著高于青少年及中老年患者^[16, 17]。本研究结果显示,在吸入性过敏原中,未成年患者对猫毛皮屑和狗毛皮屑($P < 0.001$)更易过敏,而成年患者对蟑螂、蒿、葎草和念珠菌/点青/分枝/黑曲/交链霉($P < 0.001$)更易过敏,这可能与患者兴趣爱好、个人卫生习惯和生活环境有关。未成年患者喜欢与宠物嬉戏玩闹,长期暴露于动物皮屑环境,加之未成年患者免疫系统尚未完全成熟,免疫应答机制较弱,从而导致过敏^[18]。莆田属于亚热带季风气候,地区潮湿的气候适合蟑螂及霉菌生长^[19],患者长期接触而致过敏,提示患者应定期对个人居住环境进行螨虫及蟑螂消杀工作,对宠物进行卫生清洁,以减少接触过敏原^[20]。在食入性过敏原中,未成年组对鸡蛋白、牛奶、花生/黄豆和虾蟹更易过敏($P < 0.001$),这可能与未成年对该类食物不耐受及胃肠道功能不健全有关^[21]。鸡蛋白、牛奶等高蛋白物质为生长所需,未成年患者需长期食用以促进生长发育,食用该类物质胃肠不耐受,进而引起过敏,提示家长应根据过敏原合理调整未成年饮食结构,避免因长期食用过敏物质引发过敏性疾病。近年来,水果过敏的阳性率呈现上升趋势^[22]。本研究发现,成年组对桃/苹果/芒果/荔枝/草莓等水果更易过敏($P < 0.001$),与该研究相符,推测与肠道微生物菌群稳态相关^[23, 24],其具体机制仍需进一步探讨。

综上所述,莆田地区的患者过敏原以粉尘螨和牛奶为主,患者应做好饮食起居方面的过敏原预防,避免频繁接触过敏原,同时应警惕多种过敏原同时致敏。

参考文献:

- [1] 曹雪涛,姚志,熊思东,等.医学免疫学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] Pilolli R, De Angelis E, Monaci L. In house validation of a high resolution mass spectrometry Orbitrap-based method for multiple allergen detection in a processed model food[J]. Anal bioanal chem, 2018, 410(22): 5653-5662.

(下转第 390 页)

· 中医中药 ·

从“火”论治黄褐斑经验浅谈

汤辛睿¹, 余祥超¹, 杨登科²

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650021; 2. 昆明市中医医院皮肤科, 云南 昆明 650011)

【摘要】 黄褐斑是临床常见的损容性皮肤病, 属中医“黧黑斑”等范畴。传统认为本病的发生与肝脾肾三脏密切相关, 治疗多从“脏腑”“气血”“瘀与虚”等论治, 笔者通过临床实践和文献复习发现黄褐斑的发生发展亦与“火”密切相关, “火”以实火与虚火不同形式致病, 不同疾病阶段可夹杂其他病理因素致病。本文从“火邪致斑”的角度论述其具体病机及相应的治法方药, 以期拓宽黄褐斑的临床辨证思路。

【关键词】 黄褐斑; 从“火”论治; 实火; 虚火

中图分类号: R758.42; R275.9 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.013

黄褐斑是一种面部色素增加性皮肤病, 皮损多表现为面部对称分布的浅褐色或深褐色斑片。黄褐斑在亚洲发病率较高, 且易复发, 由于其发生于面部, 对患者的身心健康造成了不同程度的影响^[1, 2]。本病发病机制复杂, 临床诊断容易, 但治疗较困难。

黄褐斑属中医“黧黑斑”范畴, 各大医家普遍认为黄褐斑的主要病机为肝郁气滞, 气滞血瘀, 脾胃虚弱, 肝肾不足, 与肝脾肾三脏功能失调密切相关^[3]。《金匱钩玄·气属阳动作火论》云:“气本属阳, 反胜则为火”, 肝郁气滞型黄褐斑患者日久易化热化火, 郁愈甚火愈炽, 反之火炽亦加重郁, 郁火向上熏蒸面部而生斑, 当治以疏肝理气, 清泻郁火^[4]; 清代温病学家陆廷珍提出“斑为阳明热毒……总属温热所化, 发泄于外”, 又有《金匱要略》云:“热之所过, 血为之凝滞”, 气滞血瘀型黄褐斑患者日久煎灼津液, 致津液耗损, 肝肾亏虚, 不能上荣于面部而生斑, 当治以滋阴固本, 补水泻火^[5]; 李东垣言:“元气之充足, 皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气”认为脾胃损伤, 元气不足, 易引动阴火发生^[6]。脾胃虚弱型黄褐斑患者, 相火乘虚越其土位向上熏蒸而生斑, 当治以补中益气, 升阳散火。基于此, 认为火邪贯穿黄褐斑疾病发展始终, 提出从火论治黄褐斑的观点, 兹介绍如下。

1 “火”的内涵认识

火是自然界客观存在的事物, 《素问·五常政大论》云:“平气何如……火曰升明”“升明之纪, 正阳而治, 德施周普, 五化均衡, 其气高, 其性速, 其用燔灼, 其化蕃茂, 其类火, 其政明曜, 其候炎暑,

其令热”, 即火性升腾、急速、燃烧、明亮、炎热^[7]。

从中医方面解释“火”的涵义, 认为火是人体中的阳气, 有生理和病理之分。《素问》云:“壮火之气衰, 少火之气壮。壮火食气, 气食少火; 壮火散气, 少火生气”。生理之火指人体中正常运行的阳气, 少火属生理之火; 病理之火指跑到人体不正确的位置干扰正气运行并消耗人体正气的阳气, 壮火属病理之火; 病理之火有外火、内火之分, 外火即六淫之火, 内火即内生之火^[8]。

内生之火, 又称火热内生, 是指由于脏腑功能失调或气血津液功能异常产生的火热内扰的病理状态。内生之火又有虚实之分, 阳热有余化火; 五志过极化火; 气血壅滞、病邪郁结、郁而化火多属实火, 阴虚火旺; 中气损伤, 元气亏虚, 清阳不升化火多属虚火^[9]。

2 从“火”探讨黄褐斑的证机

火热之邪, 为阳邪, 其性炎上, 易侵袭人体上部, 尤以头面部多见, 黄褐斑往往表现为面部, 或额部对称性褐色斑块。火热之邪易耗伤阴液, 使血行凝滞, 脉道不通利, 气血运行不畅, 日久成瘀, 瘀滞于面部而生斑, 气血瘀滞日久易化火, 又可导致黄褐斑加重。历代中医家多认为黄褐斑发病的基本病机为肝郁气滞, 气滞血瘀, 脾胃虚弱, 肝肾不足 4 个方面。笔者通过临床实践发现, 在此四大病机基础上, 火热之邪贯穿始终。黄褐斑初期多因肝气郁结, 气郁易化火, 火热之邪, 燔灼阴液, 使气血瘀滞, 血瘀于颜面, 肌肤失润而发为黄褐斑, 初期以“实火”居多, 随着病情发展, 日久耗伤脾肾, 出现中气损伤、元气亏虚,

【通信作者】 杨登科, E-mail: 523687402@qq.com

【收稿日期】 2024-07-31

气虚不能运化, 气机壅塞不通, 化生火热; 或心肾不交, 精血不能互济, 阴血枯涩, 不能上荣头面, 面部失于濡养而生黄褐斑。后期以“虚火”为主。这些病机之间可相互影响而化热生火, 化生之火又可致病情加重, 火既可成为本病病理产物, 又可成为病因。

2.1 从“实火”探讨黄褐斑的证机 《张氏医通》云: “郁证多缘于志虑不伸, 而气先受病”指出情志过极可引起气郁, 而气郁者多从热化, 即朱丹溪主张的“气有余便是火”^[10]。临床上黄褐斑好发于 20 ~ 30 岁左右的育龄期妇女以及 40 ~ 50 岁左右更年期女性, 现代女性生活及工作压力大, 长期熬夜, 多忧多怒, 容易引起肝主疏泄功能失衡, 肝气郁结, 气郁日久化火, 火热灼伤肌肤腠理, 形成红斑, 火热熏蒸面部形成斑块^[11]。临床多表现为面部偏青或面部红斑, 深褐色斑块, 呈对称性分布, 伴月经不调, 乳房胀痛, 月经前后色斑加重, 烦躁易怒, 便秘溲黄, 舌红苔黄腻, 脉弦。

2.2 从“虚火”探讨黄褐斑的证机 肾主精, 元气根于肾, 肾为先天之本, 脾为后天之本, 元气盛则脾气健旺, 水谷精微运化正常, 脾化之精微充养后天之精; 元气虚衰, 肾精亏虚则脾胃运化失常。李东垣在《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》曰: “既脾胃气衰, 元气不足, 而心火独盛, 心火者, 阴火也……脾胃气虚, 则下流于肾, 阴火得以乘其土位。”指出由于饮食劳倦等多种原因伤及脾胃后, 致元气虚衰, 不能正常运化水谷精微物质运化, 又有相火乃元气的贼, 相火与元气不能两立, 水谷精微或湿浊流于下焦, 致相火乘其土位, 上炎而熏蒸于颜面部则易生斑^[12]。临床常表现为面色萎黄, 无光泽, 浅色褐色斑块伴倦怠乏力, 纳差, 大便溏, 身热自汗, 舌淡苔白, 脉细无力。

亦有《慎斋遗书》云: “劳伤过度, 损竭真阴, 以致精不能生气, 气不能安神, 使相火妄动飞腾, 而现有余之证。非真有余, 是因下元不足之故也。”认为由于劳倦过度或其他因素耗伤真阴, 相火安位需肾精濡养, 真阴不足, 阴不制阳, 则相火妄动, 虚阳浮越于上, 向上熏蒸于面部则生黄褐斑^[13]。临床多表现为面部黧黑无光泽, 或见两颧潮红, 浅褐色斑块, 伴五心烦热, 潮热盗汗, 心烦失眠, 腰膝酸软, 舌红少苔, 脉细数。

3 基于“火”的证机论治黄褐斑

传统中医认为黄褐斑的总体病机为肝脾肾三脏的瘀滞, 气血失和不能上荣于面部, 总体治则围绕肝脾肾三脏论治, 调和气血阴阳为主^[3]。然火热之邪贯穿黄褐斑始终, 故应在总体治疗基础上, 根据火邪性质

及病机不同, 治法迥异。治疗“火热之邪”的药物大多为苦寒或甘寒, 苦“能泻、能燥、能坚”具有清泻火热、泄降气逆、燥湿、泻火存阴之功; 甘“能补、能和、能缓”具有补益和中、调和药性之功。黄褐斑临证治疗时应注意辨证论治的同时根据火邪性质辨证应用药物。

3.1 疏肝理气, 清泻郁火 黄褐斑初期以肝郁气滞为主, 气郁日久易化火生斑。在辨证论治基础上应注意调畅气机, 清泻肝火, 在上清降壮火, 火清则气顺。常使用具有清热泻火作用又能入肝经药物, 如龙胆、栀子、牡丹皮、黄连、夏枯草等。对于肝郁气滞型黄褐斑临证常用逍遥散加减, 全方共奏疏肝解郁、理气健脾之功。若肝郁日久化火可改白芍为赤芍以清肝泻火祛瘀, 酌情加栀子, 丹皮等清肝泻火药物, 栀子性苦寒, 善宣郁火, 加之丹皮泻血中伏火。郁火得散, 气机和顺, 则斑消^[14]。

3.2 滋阴固本, 补水泻火 《难经·二十四难》云: “脉不通则血不流, 血不流则色泽去, 故面黑如黧。”指出脉络不通, 气血瘀滞为黄褐斑的主要致病因素。在黄褐斑发生发展过程中, 瘀血贯穿始终。瘀血易与肝郁化火之火热之邪相搏于肌肤之间, 煎灼阴液, 致肾阴亏虚, 阴虚则内生火热之邪。治疗应在活血化瘀基础上, 滋阴降火, 阴液得补, 内生之火得灭。常用知母、生地黄、玉竹、墨旱莲等滋阴清热药物。清·吴仪仙《吴氏医方汇编·第二册·女人面生黧黑斑》云: “此证乃水亏不能制火, 血弱不能华肉, 以致火燥结成斑黑, 色枯不泽, 宜地黄丸以滋化源。”指出肝肾亏虚, 不能制约内生之火热邪气, 火热之邪郁于皮肤, 不能向上濡养而生斑者, 常用六味地黄丸加减。方中“三阴并补”滋补肝脾肾、填精益髓, “三泻”泻湿浊而降相火, 防止补药过分滋腻^[15]。若虚热症状较重者, 临证常配伍知母、黄柏组成知柏地黄丸, 《本草纲目》曰: “知母苦寒凉, 下则润肾燥而滋阴, 上则清肺金而泻火, 乃二经气分药也。”指出知母具有滋阴降火的作用, 知母苦寒质柔, 上清肺热, 下泄肾火, 中消胃家实热, 还可滋阴润燥^[16]。黄柏味苦性寒, 其功效为清热燥湿, 泻火解毒, 除骨蒸, 知母与黄柏相须为用, 共同发挥泻相火作用。滋水降火, 调整阴阳, 使阴平阳秘, 气血调和则斑消面部有光泽。

3.3 补益中气, 升阳散火 《古今医案按·面病》曰: “忧思不已, 饮食失节, 脾胃有伤, 面色黧黑不泽。”指出脾土损伤与面部生斑关系密切^[17]。脾胃损伤, 脾胃运化失健, 无形之元气受病, 清气不升反降, 相火乘其土位, 虚阳浮越上蒸颜面生斑。治疗宜在补益中气基础上, 升阳以散阴火, 使相火安居其位,

脾胃升降火自熄则斑亦消。常用柴胡、升麻等具有升发作用的药物，临床常用补中益气汤加减。方中重用黄芪为君，补中气，同时升阳举陷，人参大补元气，甘草补脾益气，《医宗金鉴》云“黄芪补表气，人参补理气，甘草补中气”补一身之气；佐以白术益气健脾；当归养血和营，血能载气，补血使气有所依附；陈皮理气使补而不滞；柴胡、升麻升阳举陷，使益气同时能升提下陷之中气。补益中气，脾气健运，相火安其位则气血冲和，面部气顺血行则斑点自消。

3.4 注重调护，形神共养 治疗黄褐斑除常规治疗用药外，还应注重情志调护，临床上运用引导性语言等方法来调节患者情绪，进行情绪疏导，给予患者关心，及时消除患者负面情绪。另外根据黄褐斑的病因特点，交代患者平时应注意紫外线防护，面部调护应注意避免过度使用化妆品，合理使用护肤品。

4 验案举隅

患者，女，39 岁，自由职业者。

初诊：2023 年 10 月 17 日。患者因“双侧面颊褐色斑片 10 年余，加重 2 年”来诊。自述 10 余年前因怀孕面部开始出现黄褐斑，产后色斑较前稍减轻，但未完全消退。2 年前无明显诱因自觉色斑颜色加深，未经系统诊治。现症见：面色偏黄，双侧颧部褐色斑片，对称分布，表面光滑，未见红斑，丘疹，无瘙痒等症状。平素性格急躁，易怒，晨起时口干口苦明显，纳可，二便正常，眠差，多梦，经前感乳房胀痛，月经周期正常，色深红，偶有血块，无痛经，量正常。舌红，苔薄黄，脉弦。既往史：否认其他系统疾病。专科检查：双侧颧部皮肤可见深褐色不规则斑片，颜色深浅不一，对称分布，边界不清，平于皮面，抚之不得手。西医诊断：黄褐斑；中医诊断：黧黑斑—肝郁化火证。治以疏肝理气，清热泻火，辅以健脾。方用逍遥散加减，处方：丹皮 15g，栀子 15g，柴胡 15g，茯神 30g，白术 15g，白芍 15g，当归 15g，甘草 10g，龙骨 30g，牡蛎 30g，玫瑰花 10g，凌霄花 10g，合欢皮 15g，6 剂，每两日 1 剂，水煎取汁 200mL，早中晚饭后温服。同时配合外用本院自制中药美白祛斑面膜，隔天 1 次；面部针刺治疗，每周 1 次。医嘱：忌食生冷油腻等，注意紫外线防护，保持心情愉悦。二诊：2023 年 10 月 31 日。面部偏黄稍改善，睡眠状况改善，患者诉自觉面部出油较多，舌红，苔薄白，脉弦。原方祛龙骨、牡蛎，加用藁本 15g，苍术 15g，继续服用 6 剂。三诊：2023 年 11 月 14 日，面部光泽改善，面部出油减少，经前乳房胀痛情况稍缓解，未诉明显不适，舌红，苔薄白，脉弦。效不更方，继服原方 6 剂，患者目前定期门诊复诊中。

按语：患者病程时间较长，平素性格偏急躁，情志不舒，肝喜升发而恶抑郁，肝气失于条达，肝主疏泄功能失调，气机郁结，气郁日久化热化火，火热之邪向上熏蒸颜面则生斑，上蒸灼津液则见口干；肝胆相表里，肝气郁结，胆汁上溢或火热之邪夹湿上泛则见口苦；肝郁之火上扰心神，则出现平素急躁易怒，眠差，多梦；五部对应五色，黄为脾色，木郁乘土，损伤脾胃，故患者面色偏黄。初诊病机为肝郁化火，火热之邪扰心。予逍遥散加减，以疏肝健脾，清火宁心为主，茯苓改茯神以宁心安神；加丹皮、栀子清泻郁火，郁火得泻则气机得疏；加龙骨、牡蛎一方面重镇安神助眠，另一方面龙骨、牡蛎潜镇之品，助火下行；加玫瑰花、凌霄花、合欢皮等药轻清扬之，一方面可调畅气机，解郁安神，另一方面因势利导，引药上行至头面部，且凌霄花性寒，有清热化痰之效。二诊时患者诉睡眠较前改善，故予原方祛龙骨、牡蛎，火热之邪易夹湿，湿热熏蒸面部则面部油脂分泌旺盛，藁本辛温香燥，以除湿；苍术燥湿健脾。三诊患者面部光泽改善，说明辨证得当，药用有效，火热之邪得以清泻，气机疏通，气血运行通畅，则气血调和，脉络通畅，故面部气血改善，有光泽。

5 小结

审证求因，火邪贯穿黄褐斑发病过程的始终。在黄褐斑诊治过程中，病机往往较为复杂，临证时应辨别是否夹杂“火”邪致病，又因“火”常以“实火”及“虚火”形式存在，故在治疗过程中亦应辨清“火”之虚实，“实火”亦清，“虚火”亦补，证机施治，祛除“火热之邪”使气血阴阳平和，则斑无以化生。另外，黄褐斑的治疗除药物治疗外，还应注重“辨证论治”与“以人为本”相结合，对患者进行情绪疏导，使其减轻精神压力，保持心情的愉悦。

参考文献：

- [1] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组，中华医学会皮肤性病学会白癜风研究中心，中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识（2021 版）[J]. 中华皮肤科杂志，2021，54（2）：110-115.
- [2] Sarkar R, Jagadeesan S, Madegowda SB, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India[J]. Int J Dermatol, 2019, 58（11）：1305-1310.
- [3] 中华中医药学会皮肤科分会，中国医师协会皮肤科医师分会中西医结合专业委员会. 黄褐斑中医治疗专家共识 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志，2019，18（4）：372-374.
- [4] 余倩颖，宋玮，高晓琴，等. 基于“治热以温”辨治热性皮肤病 [J]. 四川中医，2022，40（9）：55-59.
- [5] 王引兰，黄宁. 基于“斑为阳明热毒”探析皮肤病的辨治 [J].

- 中国民族民间医药, 2024, 33(2): 92-95.
- [6] 石智尧, 房致永, 郭雨西, 等. 国医大师王晞星基于阴火理论辨治癌性发热经验[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(8): 2169-2174.
- [7] 陈龙娇. 《黄帝内经》“火”“热”释义[J]. 江西中医药, 2023, 54(7): 6-9.
- [8] 黄莉, 肖望重, 谭佳颖, 等. “火邪”内涵释义与临证用药分析[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(3): 203-206.
- [9] 李抒凝, 俞沛文, 刘舒, 等. 基于内生“五邪”理论探析阿尔茨海默病中医治思路[J]. 江苏中医药, 2021, 53(10): 22-26.
- [10] 李诺, 徐跃容, 高玥璇, 等. 蓝海冰运用“火郁发之”学说治疗寻常痤疮经验探析[J]. 中国美容医学, 2024, 33(3): 84-87.
- [11] 袁亚晓, 金杰. 金杰从郁论治女性黄褐斑经验[J]. 国医论坛, 2022, 37(5): 48-50.
- [12] 王婉懿, 王悦芬, 洪双双, 等. 基于线粒体质量控制失衡从“气火失调”论治糖尿病肾脏病[J]. 环球中医药, 2024, 17(5): 861-864.
- [13] 黄清瑞, 郑屿萍, 张彦峰, 等. 基于相火理论辨治雄激素性脱发[J]. 现代中医临床, 2024, 31(4): 91-94.
- [14] 郭孝雨, 眭道顺, 谢佳芯, 等. 基于“肝肾同源”探讨围绝经期黄褐斑的证治[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(3): 741-745.
- [15] 卫艳, 魏跃钢. 魏跃钢教授从补肾论治黄褐斑经验总结[J]. 中国美容医学, 2018, 27(4): 118-120.
- [16] 佚名. 知母治疗皮肤病经验[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(2): 90+120.
- [17] 宋奥林, 崔炳南, 周双琳, 等. 从虚论治黄褐斑思路探讨[J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2271-2273.

(上接第 386 页)

- [3] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 733-743.
- [4] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(2): 100080.
- [5] 李宛珈, 黄志锋, 廖陈喜, 等. 广州地区 2005 例成人过敏性疾病患者过敏原特异性 IgE 检测结果分析[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22): 2764-2768+2773.
- [6] 宋萧怡, 王甲甲. 19744 例 I 型过敏反应性疾病患者血清过敏原特异性 IgE 抗体检测及流行病学特征分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(24): 2945-2949.
- [7] 秦淑红, 魏园玉, 宋晓妍, 等. 2013—2021 年郑州地区 10664 例患者常见过敏原流行特征分析[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(1): 18-21.
- [8] 张廷华, 胡元元. 怀化地区 3460 例过敏原筛查结果分析[J]. 中国医学创新, 2023, 20(24): 160-164.
- [9] 唐真真. 184 例过敏性皮肤病患儿过敏原特异性免疫球蛋白 E 检测结果分析[J]. 妇儿健康导刊, 2024, 3(3): 45-47.
- [10] 任思坡, 韩光宇, 史艺, 等. 徐州地区过敏性疾病患者过敏原特异性 IgE 检测结果分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(3): 100-103.
- [11] 路瑞静, 纪梓良, 翟庆娜, 等. 深圳地区 1266 例儿童过敏原特异性 sIgE 检测结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(7): 953-958.
- [12] 程美, 唐明秀, 杨瑶, 等. 泸州地区 4155 例过敏原检测结果回顾性分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(7): 399-401.
- [13] 吕燕松, 宋伟, 郭丽敏, 等. 北京地区儿童呼吸道过敏性疾病患者过敏原特异性 IgE 检测结果分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(7): 863-868.
- [14] 罗传瑾. 肠道菌群与过敏性疾病的相关性及其临床应用研究进展[J]. 宜春学院学报, 2022, 44(6): 87-90+97.
- [15] 秦嘉, 于春水, 杨和荣, 等. 川中地区 2975 例过敏性疾病患者过敏原筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1448-1452.
- [16] 徐静, 代榆, 石红梅, 等. 大理 3588 例过敏原特异性 IgE 抗体检测结果回顾性分析[J]. 皮肤病与性病, 2024, 46(1): 57-61+68.
- [17] 张慧慧, 吕红莉. 过敏性疾病患者过敏原检测结果分析[J]. 现代医学, 2023, 51(10): 1444-1447.
- [18] 姚娟, 沈国松, 张雅琴, 等. 338 名 6 岁以下儿童血清总 IgE 及过敏原特异性 IgE 检测结果分析[J]. 上海预防医学, 2019, 31(11): 941-945.
- [19] 林国芳. 莆田老鹰尖省级自然保护区植物资源与植被类型[J]. 林业勘察设计, 2018, 38(3): 63-65.
- [20] 方道奎. 环境因素对过敏患者的影响[J]. 人人健康, 2023(34): 86-87.
- [21] 黄志英, 程宝金, 万瑜, 等. 853 例过敏性疾病患儿体外过敏原检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17): 2087-2089.
- [22] 陈琳. 水果过敏研究进展[J]. 食品安全导刊, 2022(21): 172-174.
- [23] 孟潇, 刘成龙, 薛文通. 肠道微生物对食物过敏的影响研究进展[J]. 食品科技, 2020, 45(7): 1-6.
- [24] 李巍. 菌群在过敏性疾病中的作用及干预[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(4): 263-266.

· 临床病例 ·

度普利尤单抗治疗家族性慢性良性天疱疮 1 例并文献复习

韦美欢, 陆声仙, 王多元, 季礼婷, 黄旺翠, 杨万玲, 杨明红, 郭 萍

(文山壮族苗族自治州皮肤病防治所, 文山州皮肤病专科医院, 云南 文山 663099)

【摘要】 家族性慢性良性天疱疮又称黑利-黑利病 (Hailey-Hailey disease), 是常染色体显性遗传性皮肤病, 其临床特征是在颈、腋、腹股沟反复出现水疱、糜烂, 病程呈慢性经过, 虽然治疗方法多种多样, 但疗效未达到患者理想效果, 且副作用大, 极大的影响患者的生活质量。本文报告 1 例难治性家族性慢性良性天疱疮患者使用度普利尤单抗有效, 且随访 4 个月 (2024 年 4 月~2024 年 8 月) 皮损控制较理想, 未发现不良反应。

【关键词】 度普利尤单抗; 家族性慢性良性天疱疮; 文献复习

中图分类号: R758.66 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.013

1 临床资料

患者女性, 69 岁, 农民。因全身皮肤皱褶处红斑、水疱、糜烂、结痂伴痒痛 50 余年就诊。患者 50 余年前不明原因及诱因先于后颈部出现片状红斑, 继而红斑基础上出现水疱、大疱, 疱液澄清, 水疱易破溃, 破裂后形成鲜红色糜烂面, 伴明显瘙痒、灼痛。未规范诊治, 逐渐双侧腋窝、双侧肘窝、乳房下、腹股沟、股内侧也出现上述类似皮损 (图 1)。曾自行外用“农药”及多种“药膏、药水”治疗 (具体不详)。皮损时好转, 时加重。2014 年 2 月、2018 年 6 月、2020 年 4 月、2021 年 11 月于我所住院诊疗, 2022 年 2 月到外院就诊, 均诊断为“家族性良性慢性天疱疮”。予“注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、注射用头孢、口服米诺环素、阿维 A 胶囊”等治疗, 经治疗后病情缓解, 皮损愈合。随后不断新发, 诱发因素不明显。2022 年 8 月再次于我所住院治疗, 行组织病理活检, 明确诊断家族性良性慢性天疱疮。给予甲泼尼龙琥珀酸钠每天 40mg 输注 1 周后减至 30mg, 每天 30mg 输注一周后减至 16mg 维持治疗, 予甲氨蝶呤 7.5mg 分 3 次口服 1d, 口服阿维 A 胶囊 10mg 每次, 每日 3 次, 同时输注注射用头孢曲松钠, 局部给予封包、氧疗、清创等治疗。经治疗好转出院后规律复诊, 逐渐减量停用阿维 A。2024 年 3 月 20 日双侧乳房下皮损再发到我所就诊, 门诊以“家族性良性慢性天疱疮”收住入院。病程中, 精神、饮食、睡眠可。既往患“高血压 10 余年。父母非近亲结婚, 家族中无类似皮肤病患者。

体格查体: T: 36.8℃、P: 71 次/min、R: 18 次/min、BP: 153/91mmHg。各系统检查未见明显

异常。皮肤科检查: 颈部、双侧腋窝、双乳房下、腹部、股内侧皮肤见大量大小不一、形状不规则的片状红斑、暗红斑, 双侧腋窝、双乳房下皮肤皴裂、肥厚, 表面散在鳞屑, 部分区域糜烂, 边缘呈浸润的增殖面, 未见明显渗液; 颈部、胸腹部水疱已破溃、糜烂、结痂。皮损以双腋窝、乳房下为甚。尼氏征阴性。全身皮肤见大量散在分布、大小不一淡褐色或深褐色或黑色扁平丘疹, 表面粗糙, 或乳头瘤样增生, 数目不定 (图 1)。

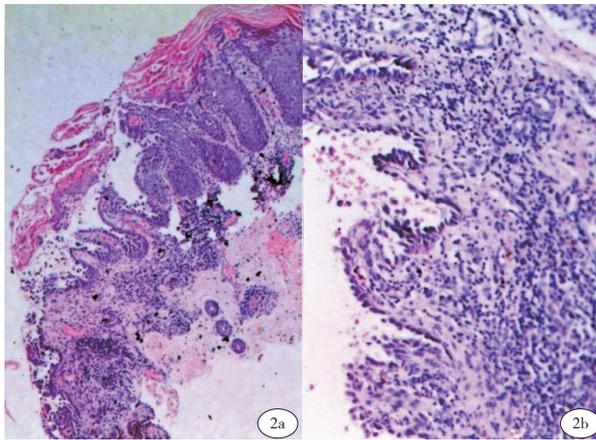


1a ~ 1d 左腋下、右腋下、左肘部、左乳房见片状红斑、暗红斑, 皮肤皴裂、肥厚, 表面散在鳞屑, 边缘呈浸润的增殖面; 1e、1f 肛周、骶尾见片状红斑、暗红斑, 表面见鳞屑。

图 1 患者 2022 年 8 月就诊时的临床照片

实验室及辅助检查: 肝肾功、血脂、免疫八项、

甲状腺功、肿瘤标记物、二便常规、凝血功能、红细胞沉降率、电解质、抗核抗体均未见明显异常，HIV（-）、TP（-）、HCV（-）、HbsAg（-）。白细胞数 $13.88 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对值 $11.93 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 86.30%、淋巴细胞百分比 11.10%，碱性磷酸酶 33.0U/L。静脉血葡萄糖：7.82mmol/L。心电图正常。真菌镜检：阴性。组织病理活检示表皮角化过度，角化不全，小片状表皮糜烂、缺失，棘层增生，棘细胞松解，部分呈倒塌之砖墙样外观，局灶区域仅见单层基底细胞突起形成的绒毛。真皮浅层血管周围淋巴细胞、组织细胞及散在少量嗜酸性粒细胞浸润，病理诊断家族性慢性良性天疱疮（图 2）。



2a(HE×10)、2b(HE×40)皮角化过度，角化不全，棘层增生，棘细胞松解，见倒塌砖墙样外观，单层基底细胞突起形成的绒毛。真皮浅层血管周围淋巴细胞、组织细胞及散在少量嗜酸性粒细胞浸润。

图 2 皮损组织病理图片



3a、3d、3g 使用度普利尤单抗治疗后躯干处皮损的变化；3b、3e、3h 使用度普利尤单抗治疗后右乳房下皮损的变化；3c 二氧化碳消融术后左侧乳房下皮损；3f、3i 使用度普利尤单抗治疗后右乳房下皮损的变化。

图 3 度普利尤单抗治疗后对比照片

诊断：家族性慢性良性天疱疮。

治疗：口服甲泼尼龙片、阿维 A 胶囊、吗替麦考酚酯胶囊、盐酸米诺环素胶囊、盐酸二甲双胍、奥美拉唑肠溶胶囊等治疗，外用糠酸莫米松乳膏、红霉素软膏外擦；复方乳酸依沙吡啶洗剂溶液、康复新液湿敷；二氧化碳消融术、液氮冷冻局部治疗，效果欠佳。治疗 15 天后予度普利尤单抗（Sanofi Winthrop Industrie, 批准文号: S20200017）首次 600mg 皮下注射，然后每 2 周皮下注射 300mg，皮损逐渐消退（图 3）。目前规律注射继续随访中。

2 讨论

家族性慢性良性天疱疮又称黑利-黑利（Hailey-Hailey disease），是常染色体显性遗传性皮肤病，70% 的患者有家族史，致病基因定位于 3q21-22，与编码一种高尔基体钙离子泵的基因 ATP2C1 基因的多个突变后致角质形成细胞内 Ca^{2+} 调节障碍，细胞间信号传递异常，高尔基体内的 Ca^{2+} 浓度难以维持，导致表皮细胞间的黏附发生障碍，棘刺松解，出现病理下特有的倒砖墙样外观^[1-3]。其临床特征是在颈、腋、腹股沟外观正常皮肤上或红斑上反复出现的成群小疱或大疱，尼氏征阳性，也可以阴性。疱液早期澄清，很快浑浊，破溃后留下糜烂面和结痂，中心逐渐愈合，周边又出现新皮疹，呈环形或扁平柔软、湿润增值面，伴有瘙痒，有时自觉疼痛，并伴有腥臭。不典型损害有斑丘疹、角化性丘疹、乳头瘤样增殖。无全身症状，病程呈慢性经过。无性别和种族的差异^[1]。本例患者从 18 岁在典型部位开始发病，2014 年~2024 年的 10 年期间多次多家医院诊治，我所就诊 6 次，追踪其家族无类似皮肤病史，诱发、加重因素患者叙述不详。有文献报道一些外部的理化因素，如出汗、外伤、热、光及 UVB 照射，甚至药物均可使疾病加重，致皮损泛发^[4]。该患者有典型部位的皮损特征，也出现了角化性丘疹、乳头瘤样增殖等不典型损害，组织病理上可见棘细胞松解，呈倒塌砖墙样外观，局灶区域见单层基底细胞突起形成的绒毛样结构，诊断明确。本病治疗困难，疗效欠佳。保持局部干燥、避免摩擦、外伤和防止感染有助于缓解病情。局部或全身抗感染药物应用可以避免病情的恶化。外用可选择夫西地酸乳膏或多粘菌素 B 软膏，系统性药物可选用多西环素、米诺环素和红霉素，必要时根据药敏试验结果选择抗生素。如果有单纯疱疹病毒感染，应该给予适当的抗病毒治疗。抗感染治疗联合外用糖皮质激素对本病很有效，单外用糖皮质激素可以减轻皮损的严重程度^[5]。也有报道 CO_2 激光消

融治疗非常有效，可能会导致本病长期或永久性缓解^[6, 7]。本例患者在接受阿维 A、抗组胺药、甲泼尼龙、四环素、免疫抑制类和外用糖皮质激素、二氧化碳激光、冷冻治疗后，病情仍好转不明显。患者有高血压病史，使用糖皮质激素后血压控制不佳，且逐渐出现血糖升高、胃痛等一系列激素不良反应。值得注意的是该患者患病持续 50 余年，糖皮质激素不良反应逐渐出现，影响患者生活质量。ATP2C1 基因突变引起细胞质游离 Ca²⁺ 紊乱，引发肌动蛋白失败，在 HHD 的发病机制中发挥了作用^[8]。IL-4 和 IL-13 通路刺激 eotaxin-3，通过作用于 C-C 趋化因子受体 1 和 5，抑制细胞内游离钙的释放和肌动蛋白聚合，这两种受体均存在于角质形成细胞中^[9-11]。度普利尤单抗是一种全人源的 IgG4 单克隆抗体，可抑制 IL-4 和 IL-13 信号通路^[10]。结合复习生物制剂治疗家族性慢性天疱疮的相关文献^[12-15]后，我科考虑予患者使用超适应症的程度普利尤单抗治疗。在告知患者并签署了书面同意后，首次皮下注射 600mg 度普利尤单抗负荷剂量，然后每 14d 300mg。由同一位皮肤科医生进行随访。目前患者已停用其他口服药物，度普利尤单抗 300mg 剂量维持治疗中。患者的耐受性好，对治疗结果感到满意，在 4 个月的随访期间未观察到不良事件。

参考文献：

[1] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第 2 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2017.
 [2] Kellermayer R. Hailey-Hailey disease as an orthodisease of PMR1 deficiency in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. FEBS Lett, 2005, 579 (10): 2021-2025.
 [3] Micaroni M, Perinetti G, Berrie CP, et al. The SPCA1 Ca²⁺ pump and intracellular membrane trafficking[J]. Traffic, 2010, 11 (10): 1315-1333.
 [4] Chlebicka I, Jankowska-Konsur A, Mar J, et al. Generalized

Hailey-Hailey disease triggered by nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced rash: case report[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2012, 20 (3): 201-203.
 [5] 刘岳花, 卢凤艳, 张莹. 泛发性家族性慢性良性天疱疮 1 例[J]. 皮肤病与性病, 2022, 44 (1): 92-93.
 [6] 郭芸, 邓丹琪, 李学平, 等. CO₂ 激光治疗家族性慢性良性天疱疮 4 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2003, 19 (3): 281-282.
 [7] 胡佳, 杨莉佳, 张娟. 超脉冲二氧化碳激光治疗家族性慢性天疱疮二例疗效评价并文献复习 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34 (2): 74-76.
 [8] Aronchik I, Behne MJ, Leyboldt L, et al. Actin reorganization is abnormal and cellular ATP is decreased in Hailey-Hailey keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2003, 121 (4): 681-687.
 [9] Petkovic V, Moghini C, Paoletti S, et al. Eotaxin-3/ CCL26 is a natural antagonist for CC chemokine receptors 1 and 5. A human chemokine with a regulatory role[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (22): 23357-23363.
 [10] Alzahrani N, Grossman-Kranseler J, Swali R, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series[J]. Br J Dermatol, 2021, 183 (3): 680-682.
 [11] Kagami S, Saeki H, Komine M, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 141 (3): 459-466.
 [12] Alamon-Reig F, Serra-García L, Bosch-Amate X, et al. Dupilumab in Hailey-Hailey disease: a case series[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36 (10): e776-e779.
 [13] Khang J, Yardman-Frank JM, Chen LC, et al. Recalcitrant Hailey-Hailey disease successfully treated with topical ruxolitinib cream and dupilumab[J]. JAAD Case Rep, 2023, 42: 56-58.
 [14] Santoso B, Krevh R, Israeli A, et al. Treatment of Recalcitrant Hailey-Hailey Disease With Naltrexone and Dupilumab: A Report of Two Cases[J]. Cureus, 2024, 16 (6): e62701.
 [15] King A, Wong N, Potts GA. Successful Treatment of Refractory Hailey-Hailey Disease with Dupilumab: A Case Report[J]. SKIN J Cutan Med, 2023, 7 (2): 736-739.

腋下扁平湿疣 1 例

王 锐, 陈梦颖, 谷 卉, 刘 瑞

(云南省建水县人民医院, 云南 建水 654399)

【摘要】 报道 1 例发生在双侧腋下的扁平湿疣, 患者, 女, 39 岁, 双侧腋下环状斑块 2 月余。专科查体: 双侧腋下皮肤潮湿, 可见环状、片状暗红扁平斑块, 中央皮肤正常, 触之质软, 手足掌、躯干未见鳞屑性暗红斑, 腹股沟、外阴、肛周无皮疹。TPPA 阳性, TRUST 阳性, 滴度 1:128, 诊断为二期梅毒。驱梅治疗后皮损消退。

【关键词】 腋下; 扁平湿疣; 二期梅毒

中图分类号: R759.1 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.014

1 临床资料

患者, 女, 39 岁, 双侧腋下环状斑块 2 月余。患者 2 月前无明显诱因出现双侧腋下红色丘疹, 在外院诊断为“湿疹”, 经外用药物擦拭 (具体不详) 稍好转, 停药后逐渐向外扩展成斑块, 增厚伴瘙痒。患者已婚, 否认不洁性交史, 否认会阴部及肛周皮损病史。

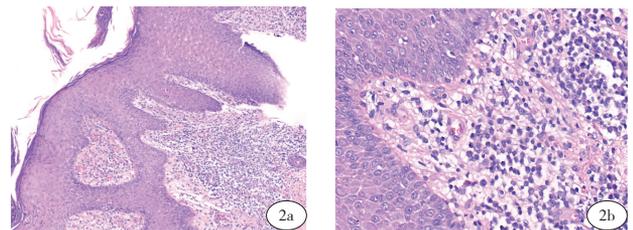
体格检查: 各系统检查未见异常。专科查体: 双侧腋下皮肤潮湿, 可见环状、片状暗红扁平斑块, 厚度的 0.2cm, 上见白色细薄鳞屑, 活动边缘, 中央皮肤正常, 触之质软, 手足掌、躯干未见鳞屑性暗红斑, 腹股沟、外阴、肛周无皮疹 (图 1)。

实验室检查: 皮肤镜提示红白色背景下白色圆形结构和点状血管。腋下皮损真菌直接镜检阴性。嗜酸性粒细胞计数 $0.62 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞百分比 6.9%。肝炎病毒阴性。HIV 阴性, 梅毒抗 TP 阳性, TPPA 阳性, TRUST 阳性 (滴度 1:128)。拒绝脑脊液检查。右侧腋下斑块组织病理显示: 表皮增生

伴中性粒细胞和浆细胞浸润, 结合临床符合梅毒所致皮肤损害。

诊断: 二期梅毒 (扁平湿疣)。

治疗: 口服醋酸泼尼松 10mg/次, 3 次/d, 3d。苄星青霉素 240 万 U/次肌肉注射, 两侧臀部各 120 万 U, 每周 1 次, 连续 3 周。经治疗皮损消退, 遗留暗红色色素沉着斑 (图 1B), 3 月后复查 TRUST 阳性, 滴度 1:4, 仍在随访中。



2a (HE × 100)、2b (HE × 400) 上皮增生伴角化不全, 棘层高度肥厚, 乳头状瘤样增生, 颗粒层和棘层上部细胞有明显的空泡肿胀, 真皮可见中性粒细胞、浆细胞浸润

图 2 皮损组织病理图片

(下转第 396 页)



1a、1b 治疗前腋下皮损

1c、1d 治疗后色素沉着

图 1 皮损临床图片

【通信作者】 刘瑞, E-mail: 437220900@qq.com

【收稿日期】 2024-08-06

多形态皮疹的二期梅毒 1 例

袁 菊¹, 管朝勇¹, 曹 兰², 杨小燕²

(1. 禄劝彝族苗族自治县第一人民医院皮肤科, 云南 昆明 650031; 2. 昆明市延安医院皮肤科, 云南 昆明 651500)

【摘要】 患者男 22 岁, 因“双手掌、外生殖器红斑、斑块、鳞屑, 腋下、腹部丘疹、结节 2 月”就诊, 专科查体: 双侧腋下、腹部散在大小不一丘疹结节, 双手掌散在分布约豌豆至蚕豆大小卵圆形红斑、斑块, 表面鳞屑; 阴茎中段、阴囊可见片状暗紫红色红斑、表面附有鳞屑, 边缘清晰。实验室检查: TPPA+, RPR+ (1:64); HIV 抗体: 阴性。

【关键词】 梅毒; 二期梅毒

中图分类号: R759.1 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.015

1 临床资料

男性患者, 22 岁。因“双手掌、外生殖器红斑、斑块、鳞屑, 腋下、腹部丘疹、结节 2 月”就诊。2 月前双手掌、外生殖器部位出现红斑、斑块、鳞屑, 腋下散在红色丘、结节, 红斑表面附有鳞屑, 无瘙痒、疼痛。曾到多家医院就诊, 诊断为“股癣、过敏性皮炎、点滴状银屑病”等疾病, 治疗无好转, 且皮损不断增多, 遂来我院就诊。既往健康, 有不洁性行为史。

体格检查: 系统检查无异常。专科查体: 双侧腋下、腹部散在大小不一红色丘疹、结节; 双手掌散在分布约豌豆至蚕豆大小卵圆形红斑、斑块, 表面鳞屑; 阴茎中段、阴囊可见片状暗紫红色斑, 表面附有鳞屑, 边缘清晰 (图 1)。

实验室检查: TPPA+, RPR+ (1:64); HIV 抗体: 阴性。

诊断: 二期梅毒。

治疗: 苄星青霉素 240 万单位分双侧臀部肌肉注射, 每周 1 次, 连续治疗 3 次。经 2 次治疗后, 红斑、斑块基本消退。规范治疗 3 月后实验室检查: TPPA+, RPR+ (1:2)。

2 讨论

梅毒是一种由梅毒螺旋体引起的慢性性传播疾病, 传染性强, 可引起人体多系统多器官的损害, 导致组织破坏, 甚至危及生命。梅毒是我国目前主要流行的性传播疾病, 在乙类报告传染病排序中一直处于第 3 位, 全国每年报告的病例数在 45 万以上, 呈缓慢增长趋势^[1]。我国梅毒防治工作取得显著成就, 然而目前梅毒防治形势依然严峻, 诸多问题显现^[2]。

梅毒的皮肤黏膜损害因可模拟各种皮肤病损害, 皮损临床表现多样, 往往容易出现误诊、漏诊的情况, 这也是梅毒防治中比较常见的问题^[3, 4]。而在既往的报道中我们发现多数患者常以一种皮损表现为主, 同一患者出现多种类型皮损的表现的报道极少^[5, 6], 因此, 更容易出现误诊。

本例患者临床表现有玫瑰糠疹样、银屑病样、湿疹样、体股癣样皮疹, 出现在全身不同部位, 每个部位的皮疹表现均不同, 误诊为过敏性皮炎、银屑病、股癣并进行相应治疗。最后根据其血清学检查诊断二期梅毒, 并进行梅毒规范化治疗后皮疹消



1a、1b 双侧腋下银屑病样皮疹; 1c 阴茎、阴囊股癣样皮疹; 1d 腹部过敏性皮炎样皮疹; 1e 双手玫瑰糠疹样皮疹

图 1 二期梅毒患者双侧腋下、阴囊、阴茎、腹部、双手皮肤损害

【通信作者】 杨小燕, E-mail: 406711373@qq.com

【基金项目】 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (2022-22-01-001); 云南省教育厅科学研究基金立项项目 (2023Y0671); 昆明市卫生科技人才培养项目医学科技学科后备人才培养计划任务书项目编号 [2023-SW (后备)-2]

【收稿日期】 2024-09-05

退,血清学指标下降。通过本例患者我们认为在临床工作中如患者出现多种类型皮疹无法用一种疾病解释的情况需要排除二期梅毒的可能。

参考文献:

- [1] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2014—2019 年中国梅毒流行趋势与特征分析 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54 (8): 5.
- [2] 王千秋, 郑晓丽, 杜方智, 等. 遏制梅毒传播: 新形势与新策略 [J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57 (3): 209-212.
- [3] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病

学会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南 (2020 年) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (3): 168-179.

- [4] 罗峰, 张峰, 王玉玲. 二期梅毒 50 例误诊原因与对策分析 [J]. 皮肤病与性病, 2018, 40 (6): 823-825.
- [5] 李丹, 李晓睿, 闫建议, 等. 多种皮肤损害并存的二期梅毒 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51 (6): 365-366.
- [6] 姚惠, 慈超, 何丽娜, 等. 全身多种类型皮疹梅毒 1 例 [J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42 (6): 108-109+166.

(上接第 394 页)

2 讨论

梅毒被称为“万能的模仿者”,二期梅毒皮疹呈现多样化且缺乏特异性,易出现漏诊、误诊的情况^[1-2]。丘疹是二期梅毒最常见的皮疹表现,有的丘疹排列为环状,称环状梅毒疹。扁平湿疣是丘疹性梅毒的特殊类型,为二期梅毒特征性皮疹^[3],好发于肛门周围、外生殖器、趾间等皮肤互相摩擦和潮湿的部位,也可见于口角、面部、腋窝、乳房下褶皱。扁平湿疣由表面潮湿的扁平丘疹融合而形成,稍高于皮面,界限清楚,表面糜烂,呈乳头状增生如菜花,覆有灰白色薄膜,内含大量梅毒螺旋体^[4]。

本例患者皮损只发生在双侧腋窝,皮损边缘较圆钝呈环形斑块状,中央的皮损趋于消退,容易与体癣混淆而误诊。本病例结合真菌直接镜检阴性可排除体癣;患者皮损表面无角化及乳头状增生,可与尖锐湿疣鉴别;患者在外院诊断为湿疹,皮损有痒感,经抗过敏治疗无效,排除湿疹。表面可见白色细薄鳞屑,结合腋窝潮湿的环境及易摩擦的特点,

提醒我们应警惕梅毒,完善梅毒确诊试验,患者 TPPA 阳性, TRUST 阳性 (滴度 1:128), 结合临床表现、实验室检查及皮损病理改变,确诊为二期梅毒 (扁平湿疣)。扁平湿疣常作为临床上二期梅毒的首发症状出现,常见部位诊断相对容易,但此例病例提醒我们少见部位必须仔细查体、询问病史,尤其是性接触史及冶游史,遇到特殊的皮损且在性活跃年龄的患者需警惕梅毒可能,结合实验室检查及病理检查结果明确诊断,早发现早治疗。

参考文献:

- [1] 罗峰, 张峰, 王玉玲. 二期梅毒 50 例误诊原因与对策分析 [J]. 皮肤病与性病, 2018, 40 (6): 823-825.
- [2] 劳成军, 张玉杰, 王忠永, 等. 多种形态表现的二期梅毒一例 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10 (6): 373-374.
- [3] 李腾雁, 王红梅, 李玉叶. 以多部位扁平湿疣为表现的二期梅毒 1 例 [J]. 皮肤病与性病, 2023, 45 (3): 219-220.
- [4] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第 2 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1785-1803.

HIV 自检假阴性误导不安全性行为感染 HIV 1 例

蔡永年, 马 婧, 王玉森, 李佑芳, 李志晴, 潘松峰, 王 珏

(云南省疾病预防控制中心, 云南 昆明 650500)

【摘要】 患者男, 28 岁, MSM (Men who have sex with men, 男男性行为者)。患者自述因采用“双方现场快检呈阴性”替代用安全套的方式发生无套性行为后感染 HIV。该患者近 6 个月内仅与 1 人发生过性关系, 最近一次 HIV 检测阴性时间为 3 月前。2 月余前与网友线下见面发生无套性行为, 1 周前 HIV 检测阳性, 首次 HIV 病毒载量 124053cps/mL, CD4: 611 个/ μ L。结合流行病学调查和实验室检测初步判断, 2 月余前与性伴发生无套性行为后感染 HIV。

【关键词】 艾滋病; 男男性行为者; HIV 自检; 知情交友

中图分类号: R512.91 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.016

1 临床资料

患者男, 28 岁, 彝族, 未婚无固定性伴, 主要寻找性伴方式为互联网交友, 当地常住人口。

流行病学调查: 近 6 个月内仅与 1 人发生过性关系。最近一次 HIV 检测阴性时间为 3 月前, 社会组织快检结果阴性。2 月余前与网友线下见面, 自述采用“双方现场快检呈阴性”替代用安全套的方式发生无套性行为。快速检测试剂为网络购买, 按说明书要求进行了检测及判读。1 周前欲与另外网友发生性行为时, 自检发现检测线条带模糊, 遂中止性行为。于第 2 天到社会组织进行快检, 呈初筛阳性, 后经当地医疗机构确证检测阳性。目前已服用抗病毒治疗药物, 暂未出现不良反应。

实验室检查: 首次 HIV 病毒载量 124053cps/mL, CD4: 611 个/ μ L。梅毒检测阴性。

艾滋病知识知晓情况: 艾滋病知识知晓率 8 个问题均回答正确。平时对艾滋病知识较为关注, 知晓艾滋病的致病机理、传播途径等。知识获取最主要途径为互联网/电视。

接受行为干预情况: 接受过线上/下艾滋病知识宣传、咨询检测、安全套发放等服务。定期自检及社会组织检测, 对暴露前后预防服药知识较为了解。

性行为情况: 性取向为同性恋, 高中时身份认同, 身边好友、母亲已知晓性取向。首次性行为为大一时期。近 1 年内未使用过助兴剂, 性行为频率较低, 近 6 月仅有 1 个性伴, 1 年前曾有一个临时性伴。

安全套使用情况: 自述从未觉得自己会感染, 因为非常关注和了解艾滋病相关知识, 而且自认为保护措施做的比较好。发生性关系时常用安全套, 但如果“对方看着放心, 长得帅”, 会采用事前自

检的方式, 对方阴性才发生无套性行为。认为圈子里很多人都是这么做的, 应该没问题。曾做过暴露前预防用药, 服药方式为事件驱动法即“211”法, 自述服药后头晕影响性体验未再使用。暴露后未预防用药, 觉得不会被感染。

感染 HIV 后状态: “感染后也不想找别人了, 不想去祸害别人, 要找也是找阳性的”。“现在有些软件有阳性的群, 大家互相约, 反正都阳了, 也无所谓了, 至少不去祸害别人吧”。“发生关系, 应该不会主动告诉别人自己的感染状态, 一个是怕故意传播, 另一个也怕信息泄露, 毕竟还要在圈子里混的”。

2 讨论

本案例中, 该患者对艾滋病防治知识较为了解, 认为事先知晓性伴的感染状况, 可以避免感染 HIV。为提高性体验感, 遂利用双方自检的方式来确定对方的感染状况, 在自检阴性后, 认为“安全”无需使用安全套, 也无需使用暴露前后预防用药。对方自检结果阴性, 初步判定可能原因为: ① 是对方正处于艾滋病检测的窗口期; ② 是检测试剂来源不可靠; ③ 是自检操作流程不规范导致的假阴性。

MSM 是感染 HIV 的高危人群^[1]。综合应用行为学和生物学干预措施可有效降低感染风险^[2]。近年来, HIV 自检及感染状态知情交友(简称知情交友)在 MSM 中接受度和关注度逐渐增加^[3, 4]。HIV 自检是指受检者自己使用 HIV 检测试剂, 采集自身检测样品, 按照说明书完成检测和判断结果的整个过程。MSM 者 HIV 感染状态知情交友是指在交友时相互了解 HIV 感染状态, 据此决定是否发生性行为以及采取何种保护措施的策略, 现实世界中可

【通信作者】 王珏, E-mail: 50924025@qq.com

【基金项目】 国家(十三五科技重大专项“云南省防治艾滋病规模化现场流行病学和干预研究”(2018ZX10715-006))

【收稿日期】 2024-10-17

体现为：① 与 HIV 感染状态一致的性伴发生无套肛交性行为；② 与不一致的性伴使用安全套等。

国内外研究显示，对 MSM 知情交友现实预防效果仍存在一定争议^[5-7]。在 MSM 知情交友中常采用 HIV 自检来判断对方感染状况，自检结果阴性者可能会放纵自己的性行为或性伴双方 HIV 自检阴性后发生无保护性行为。本案例患者与性伴 HIV 自检阴性后未使用安全套发生高危性行为，受自检试剂的来源可靠性、判读结果准确性、窗口期等因素影响，仅依靠自检结果判断是否发生无套性行为，危险系数非常高。知情交友仅在检测频率足够高且性伴彼此坦诚的前提下，可以预防 HIV 感染，但预防效果不如持续规范使用安全套^[8]。在推广 MSM 知情交友和 HIV 自检策略时，仍需强调坚持全程正确使用安全套的重要性，避免自检阴性后发生高危性行为。

同时，该患者反映圈内部分 HIV 感染者认为同与阳性的性伴发生性行为，因双方已感染，倾向于不使用安全套。相关研究显示^[9]，选择与自己感染状态相同的对象发生无保护性行为后，性病发病率呈上升趋势。MSM 是 HIV-1 耐药毒株感染的高风险人群^[10]。未使用安全套的性行为，不仅能引起 HIV-1 耐药毒株在 MSM 者 HIV 阴性者中的传播，还可能导致 HIV 阳性者交叉感染。因此在感染者随访干预中仍需提高其安全套使用意识或减少无保护性行为发生率，避免产生交叉感染。

本研究存在不足。因已无联系方式，未能对该名 HIV 感染者性伴进行溯源调查。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] 韩孟杰. 我国艾滋病流行形势分析和防治展望 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29 (3): 247-250.
- [2] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 男男性行为人群预防艾滋病干预工作指南 [EB/OL]. (2016/11/17) [2024/04/11]. https://ncaids.chinacdc.cn/fzyw_10256/jsgf/201804/W020180419408628863613.
- [3] 高永军. 中国北方两城市男男性行为者艾滋病知情交友干预法初步应用态度调查 [J]. 职业与健康, 2021, 37 (22): 3072-3077.
- [4] 雷达, 刘家虹, 熊长辉, 等. 中国男男性行为者 HIV 自我检测接受意愿的 Meta 分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29 (6): 730-734.
- [5] Zhou C, Li X, Wang C, et al. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61 (3): 403-423.
- [6] 任仙龙, 芦明月, 刘国武, 等. 男男性行为人群 I-HIV 自我检测方法进展 [J]. 首都公共卫生, 2019, 13 (1): 43-44.
- [7] Frasca T, Balan I, Ibitoye M, et al. Attitude and behavior changes among gay and bisexual men after use of rapid home HIV tests to screen sexual partners [J]. AIDS Behav, 2014, 18 (5): 950-957.
- [8] 刘春馨, 张泽或, 岳清, 等. 上海男男性行为者对知情交友防艾策略的知晓情况及其影响因素研究 [J]. 实用预防医学, 2022, 29 (5): 519-522.
- [9] Khosropour CM, Dombrowski JC, Swanson F, et al. Trends in Serosorting and the Association With HIV/STI Risk Over Time Among Men Who Have Sex With Men [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016, 72 (2): 189-197.
- [10] 曹旭健, 曹静, 祁慧, 等. 湖南省 HIV-1 感染者原发性耐药现况调查 [J]. 中国感染控制杂志, 2024 (22) 4: 451-456.

急性痘疮样苔藓样糠疹误诊 1 例及文献回顾

杜成东, 谭代花, 柯春花, 杨明红, 杨万玲, 龙恒

(云南省文山州皮肤病防治所, 云南 文山 663099)

【摘要】 患者男, 39 岁。因“躯干、四肢皮肤起皮疹伴痒”20d 就诊。皮肤科检查: 躯干、四肢皮肤可见大量散在大小不等的鲜红色半圆型丘疹, 部分皮损顶端可见针头大小脓点, 大部分皮损破溃、结血痂, 可见少许脱屑, Auspitz 征(-)。实验室检查: 白细胞 17.02×10^9 个/L、中性粒细胞 14.07×10^9 个/L、中性粒细胞百分比 82.70%, 超敏 C 反应蛋白 6.55mg/L。诊断: 急性痘疮样苔藓样糠疹。

【关键词】 痘疮样苔藓样糠疹; 痘疮样型副银屑病; 误诊

中图分类号: R758.6 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.017

1 临床资料

患者男, 39 岁, 因“躯干、四肢皮肤起皮疹伴痒 20 d”于 2018 年 9 月 28 日就诊。20 d 前无明显原因及诱因先于双上肢后臂皮肤出现散在孤立性米粒至绿豆大小的丘疹, 部分丘疹顶端出现水疱、脓疱、结血痂, 伴有剧烈瘙痒, 逐渐皮损泛发至躯干、四肢皮肤, 皮损边界不清。病后曾到多家医院诊治, 分别诊断为“嗜酸性粒细胞增多性皮炎? 水痘?”, 给予“西咪替丁注射液 0.6 g、香丹注射液 20 mL、地塞米松磷酸钠注射液 10 mg”等药物治疗后部分皮损消退, 但仍不断有新发皮疹, 故来诊。既往史及家族史: 平素有吸烟、饮酒史, 余无特殊。皮肤科检查: 躯干、四肢皮肤可见大量散在大小不等的鲜红色半圆型丘疹, 部分皮损顶端可见针头大小脓点, 大部分皮损破溃、结血痂, 见少许脱屑, Auspitz 征(-)。另躯干、四肢皮肤可见点状色素沉着及凹陷性疤痕, 皮损以双侧腹股沟为甚(见图 1)。

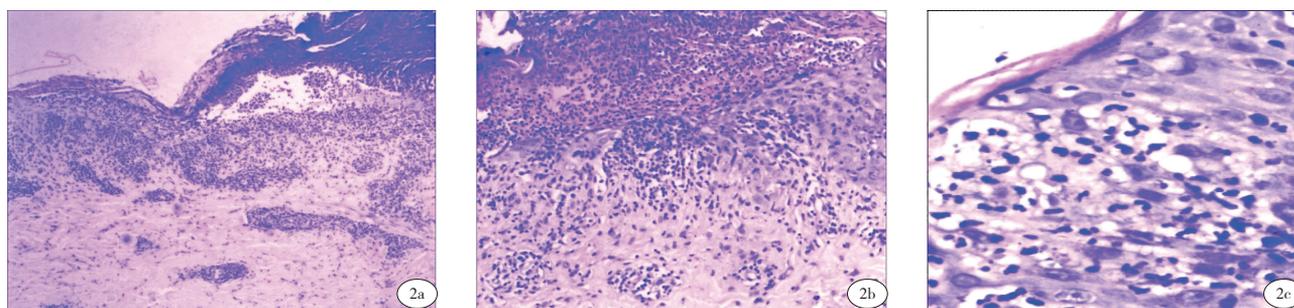
实验室检查: 血常规示: 白细胞 17.02×10^9 个/L、中性粒细胞 14.07×10^9 个/L、中性粒细胞百分比

82.7%, 超敏 C 反应蛋白 6.55mg/L, 余凝血四项、心肌酶、生化全套、抗核抗体、血沉、降钙素原、类风湿因子、抗 O、传染病、心电图、腹部 B 超未见异常。组织病理学检查: 中央表皮糜烂、坏死, 较多中性粒细胞浸润。两侧表皮角化过度, 灶性角化不全。局灶颗粒层减少, 棘层轻度增生, 细胞间水肿, 炎细胞外渗, 灶性基底细胞液化变性。真皮乳头水肿, 真皮浅层及真皮中层血管、小汗腺周围可见较多淋巴细胞、组织细胞、中性粒细胞苔藓样或团灶状楔形分布浸润, 偶见嗜酸性粒细胞。个别毛囊破坏, 炎细胞浸润, 毛囊上皮基底细胞液化变性(见图 2)。



1a, 1b 后背、下肢皮肤可见大量散在鲜红色半圆型丘疹, 部分皮损顶端可见脓点、破溃、结血痂, 可见少许脱屑

图 1 皮损临床照片



2a (HE × 40)、2b (HE × 100) 中央表皮糜烂、坏死, 两侧表皮可见基底细胞液化变性, 真皮乳头水肿, 真皮浅层及真皮中层血管、小汗腺周围可见较多淋巴细胞、组织细胞、中性粒细胞苔藓样或团灶状楔形分布浸润

2c (HE × 400) 细胞内及细胞间水肿, 炎细胞移入表皮

图 2 皮损组织病理图片

【通信作者】 谭代花, E-mail: 632808358@qq.com; 龙恒, E-mail: 1052981580@qq.com

【收稿日期】 2024-07-31

诊断：急性痘疮样苔藓样糠疹。

治疗：明确诊断后给予抗生素（四环素）、抗组胺（氯雷他定、盐酸赛庚啶片）、免疫抑制（甲泼尼龙、雷公藤多苷片）、糠酸莫米松乳膏外擦等方案治疗 1 周后复查血分析：白细胞 $10.75 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $7.21 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 67%，血常规指标较前下降，皮损明显消退，病情好转。半月后随访，患者大部分皮损消退，仅有极少新发皮损。3 月后随访患者痊愈。5 年后随访至今未复发。

2 讨论

急性痘疮样苔藓样糠疹 (pityriasis lichenoides at varioliformis acuta, PLEVA) 又称痘疮样型副银屑病 (parapsoriasis varioliformis), Mucha-Habermann 病, 急性点滴状副银屑病 (acute guttate parapsoriasis) 和急性苔藓样糠疹 (acute pityriasis lichenoides), 好发于青少年, 起病急, 皮疹为鳞屑性红斑、丘疹、丘疱疹、水疱、坏死和结痂等多形性损害, 愈后可留下痘疮样瘢痕^[1]。该病临床少见, 是克隆性 T 细胞介导的淋巴细胞增生性疾病, 其临床特征为急性发病、多形性皮疹广泛分布, 病程一般为慢性, 可持续数月、甚至数年, 新皮损呈批出现^[2]。目前该病的发病机制不明, 主要有感染、T 细胞异常增殖、免疫复合物介导的超敏反应 3 种学说。可能是感染相关病原微生物后触发了继发性 T 细胞介导的炎症反应, 最终由免疫复合物介导的超敏反应性血管炎。目前已发现与本病发病相关的病原体有水痘带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒、溶血性链球菌、细小病毒等^[3]。因本病皮损呈多形性, 早期症状与多种其他疾病相似, 因此临床误诊率高。该病组织病理主要表现为表皮角化不全, 表皮细胞间及细胞内水肿, 可见散在坏死的角质形成细胞, 基底细胞不同程度的液化变性, 真皮内淋巴细胞呈楔形浸润, 可见真皮乳头层红细胞外溢, 部分红细胞移入表皮。其中基底细胞液化变性和真皮内血管周围炎是诊断本病的必要条件^[4]。

本病应与慢性苔藓样糠疹、虫咬皮炎、水痘、丘疹坏死性结核疹、淋巴瘤样丘疹病、扁平苔藓、二期梅毒疹、皮肤变应性血管炎等相鉴别。其中 Lyp 与 PLEVA 是临床和组织学上均可能相似的良性自愈性皮肤病, Lyp 有发展成恶性淋巴瘤的风险, 概率约为 5% ~ 20%, 而 PLEVA 则没有^[5]。目前, 也有研究报道浆细胞样树突状细胞在区分苔藓样糠疹和淋巴瘤样丘疹病中具有重要诊断价值^[6]。结合该患者的皮疹特征、组织病理学特点、病程、疾病转归,

该疾病诊断明确。

经查阅回顾既往文献, 感染新型肺炎病毒 SARS-CoV-2 后会发生 PLEVA, 并且有的病例在第二次接种 SARS-CoV-2 疫苗后复发^[7]。此外, 也有接种麻疹风疹疫苗后发生 PLEVA 的报道^[8]。因此, 接种各种疫苗后诱发的免疫反应可能会导致 PLEVA 的发生。本病目前尚无统一的治疗方案, 可采用联合方案治疗, 推荐一线治疗方案为口服抗生素、外用糖皮质激素或免疫调节剂。二线的治疗方案为 UVB 或者 PUVA 治疗, 三线治疗药物为甲氨蝶呤、维 A 酸、氨苯砞及环孢素^[9]。研究发现加用糖皮质激素可缩短皮损消退时间。对于重症患者, 虽可加用免疫球蛋白, 但并不能缩短皮损消退时间, 故认为需结合病情适当加用糖皮质激素以达到加快皮损消退的目的^[10]。

参考文献:

- [1] What is pityriasis lichenoides?[J]. *Pediatr Dermatol*. 2024 May-Jun; 41 (3): 526-527.
- [2] 吴东生, 管进. 急性痘疮样苔藓样糠疹 1 例[J]. *广东医学院学报*, 2014, 32 (6): 9.8.
- [3] Fayven T, Anita G, Richard R. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta (PLEVA) [M]. *StatPearls [Internet]*, 2023.
- [4] 钱莹莹, 钱华, 李魏, 等. 22 例儿童急性痘疮样苔藓样糠疹临床与病理分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2023, 39 (3): 163-166.
- [5] 王燕清, 王九妹, 杨小娟, 等. 急性痘疮样苔藓样糠疹 1 例及文献回顾[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43 (1): 106-109.
- [6] Brem C, Abbas O, Bhawan J. Diagnostic Value of Plasmacytoid Dendritic Cells in Differentiating Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta From Lymphomatoid Papulosis[J]. *Am J Dermatopathol*. 2022 Mar 1; 44 (3): 174-178.
- [7] M ä k i l ä T, Jeskanen L, Butina M, et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after SARS-CoV-2 infection and relapse after vaccination[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun; 36 (6): e431-e433.
- [8] Shastri V, Ranugha P, Rangappa V, et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following measles rubella vaccine[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020 Jul-Aug; 86 (4): 398-400.
- [9] Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, et al. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Nov; 33 (11): 2039-2049.
- [10] 封常霞, 韩娜娜, 周江峰, 等. 急性痘疮样苔藓样糠疹 64 例临床分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2014, 30 (8): 470-472.

伴结节性红斑和关节炎表现的肉芽肿性乳腺炎 1 例

马晓燕, 其其格, 伍迪

(云南中医药大学第一附属医院, 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

【摘要】 患者女, 40 岁, 右乳肿块疼痛 1 月, 四肢红斑、结节伴多关节肿痛 12 d。右乳肿块病理检查示: 慢性化脓性炎症, 伴肉芽肿性炎及出血。下肢结节性红斑病理检查示: 符合脂膜炎。诊断: 肉芽肿性乳腺炎并结节性红斑和多关节炎。予以中医药联合微创手术治疗, 有确切疗效。

【关键词】 结节性红斑; 多发性关节炎; 肉芽肿性乳腺炎

中图分类号: R655.8 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2024.06.017

结节性红斑 (erythema nodosum, EN) 是皮肤科常见疾病之一, 但与肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis, GM) 相关的 EN 及多关节炎的病例在皮肤科的报道较少。为提高对 EN 病因的认识, 我科诊治了 1 例伴结节性红斑和关节炎表现的肉芽肿性乳腺炎的患者, 现报道如下。

1 临床资料

患者女, 40 岁, 因右乳房肿块疼痛 1 月, 伴四肢红斑、结节及多关节疼痛 12 d 就诊。1 月前无明显原因右乳房出现肿块伴疼痛, 无发热, 于当地医院诊治, 诊断不详, 予以口服“疏肝颗粒、乳宁片”等药物, 未见好转。乳房肿痛逐渐加重, 12 d 前四肢出现红斑、结节, 触痛明显, 并伴有双腕、肘、膝及踝多关节肿胀疼痛, 活动受限, 即在当地医院静滴头孢类药物及口服布洛芬片治疗 7 d (具体剂量不详), 病情无改善。既往史无特殊, 无乳腺疾病史, 月经正常, 育有 2 个子女。否认基础疾病, 家族中无类似疾病患者。体格检查: 心肺腹部无异常。皮肤科检查: 四肢散在大小不等的红斑及结节, 部分融合, 皮温稍高, 触及疼痛。右乳房较对侧饱满, 右乳外上象限肿块, 累及乳晕及其周围组织, 约 8cm×9cm 大小, 质稍硬, 边界清晰与周围组织无粘连, 触痛明显。右乳上象限触及有波动感, 压痛, 皮温正常 (图 1)。实验室检查: 白细胞: $9.99 \times 10^9/L$ (参考值: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$, 下同), 中性粒细胞百分比: 80.70% (40 ~ 75%), 中性粒细胞数: ($1.8 \times 10^9 \sim 6.3 \times 10^9$ 个/L), 超敏 C 反应蛋白: 61.80mg/L (≤ 10 mg/L), 淀粉样蛋白: 66.05mg/L (≤ 10 mg/L), 血沉: 91mm/h (0 ~ 25mm/h), 白介素 6: 25.6pg/mL (≤ 7 pg/mL), CH50: 35.1U/mL (36 ~ 64U/mL), 免疫球蛋白 M: 2.6g/L (0.4 ~ 2.3g/L), 类风湿因子 IgM: 19.2U/mL (≤ 15 U/mL), 血浆纤维蛋白原:

6.53g/L (2 ~ 4g/L), D-二聚体: 0.99ug/mL (0 ~ 0.5ug/mL), 余凝血指标无异常。血清泌乳素检测、降钙素原、甲状腺功能、粪尿常规、肝肾功、血糖、血脂、抗核抗体谱、ANCA、抗环状瓜氨酸抗体、抗角蛋白抗体、结核特异性 T 细胞免疫反应 (T-Spot)、肿瘤标记物、HIV、梅毒检查均未见异常。心电图、腹部 B 超未见异常。胸部 CT 示: 右肺上下叶及左肺多发结节, 双侧胸腔少量积液。乳腺及其引流区淋巴结彩超检查示: 右侧乳腺 8 ~ 12 点钟方向多发异常回声, 考虑非哺乳期乳腺炎, 大部分脓肿形成; 右侧乳腺导管扩张; 左侧乳腺未见异常声像 (图 2)。外院左膝关节 CT 示: 左膝关节退行性变并周围软组织肿胀, 伴皮下少许水肿征象。双膝关节体表肿物彩超: 双膝关节内侧皮下软组织探及条索状液性暗区 (考虑炎症可能)。右小腿结节性红斑病理示: 表皮大致正常, 真皮层血管周围少许炎细胞浸润; 皮下脂肪间隔增宽, 胶原纤维增生, 可见大量组织细胞、淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 灶状可见多核巨细胞, 红细胞外溢; 脂肪小叶灶状受累 (图 3)。结节性红斑皮损行结核杆菌 q-PCR DNA 检测阴性。为明确乳腺肿物性质, 行“右乳肿块部分旋切术并引流”切口予紫连膏油纱条引流, 脓性分泌物行细菌及厌氧菌培养无生长。右乳肿块组织病理检查示: 慢性化脓性炎症, 伴肉芽肿性炎及出血 (图 4)。



1a: 下肢可见红斑、结节; 1b: 右前臂及手背散在红斑、结节
图 1 临床照片

【通信作者】 伍迪, E-mail: 66314655@qq.com

【基金项目】 云南省科技厅计划项目 (202101AZ070001-079); 云南省第一批中医临床优秀人才研修项目云财社 [(2024) 103号]

【收稿日期】 2024-09-01

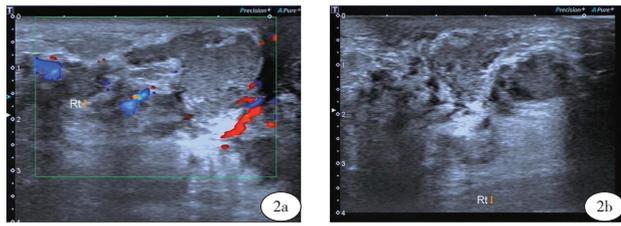
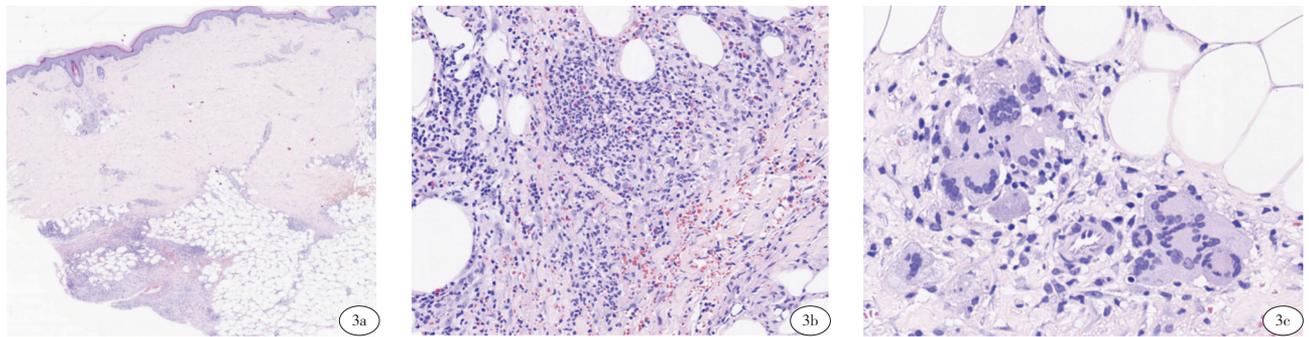


图 2 乳腺 B 超 右侧乳腺 8 ~ 2 点钟方向多发异常回声, 大部分脓肿形成, 右侧乳腺局限性导管扩张

诊断: 肉芽肿性乳腺炎并结节性红斑和多关节炎。

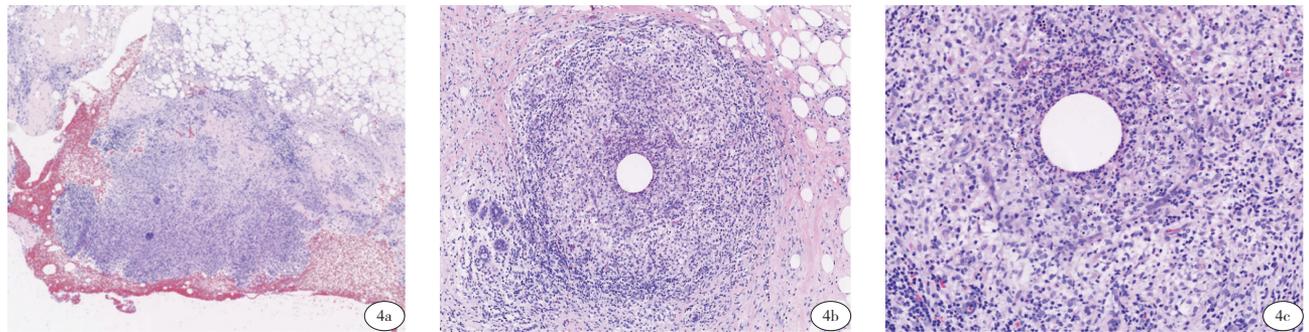
治疗: 患者拒绝使用糖皮质激素及免疫抑制剂,

予以微创手术引流, 配合清肝解毒、活血消痈的中药汤剂口服, 药物有柴胡、白术、黄芪、当归、赤芍、川芎、浙贝母、全瓜蒌、浙贝母、夏枯草、桃仁、蒲公英、皂角刺、王不留行、天花粉、醋鳖甲等, 外治紫连膏油纱条换药。治疗 1 周后四肢红斑、结节及关节肿痛明显缓解, 乳腺病变改善, 肿块缩小, 随后予以局部紫连膏(院内中药制剂)油纱条换药每天 1 次, 中药熏蒸及中医挂线疗法等, 配合口服中药汤剂, 病情好转, 治疗随访 3 月, 患者病情缓解, 无复发。



3a (HE × 20) 表皮大致正常, 真皮层血管周围少许炎细胞浸润, 皮下脂肪间隔为主的炎细胞浸润; 3b (HE × 200) 脂肪间隔增宽, 胶原纤维增生, 可见大量组织细胞、淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 红细胞外溢; 3c (HE × 400) 灶状多核巨细胞

图 3



4a (HE × 40) 乳腺内慢性化脓性炎伴出血; 4b (HE × 100) 乳腺腺体及导管被破坏, 累及脂肪层, 脂肪细胞变性, 可见炎细胞浸润; 4c (HE × 200) 乳腺内淋巴细胞、中性粒细胞、组织细胞及上皮样组织细胞浸润

图 4 乳腺病灶组织病理图片

2 讨论

肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis, GM) 又称肉芽肿性小叶性乳腺炎、特发性肉芽肿性乳腺炎, 以乳腺小叶为中心、非特异性的慢性良性炎症性疾病^[1]。GM 多发生于已生育的育龄期女性, 少数见于孕妇、哺乳期的妇女, 偶见于男性^[2, 3]。GM 的发病机制尚不清楚, 可能与自身免疫异常、高泌乳素血症、棒状杆菌感染、激素失调等相关。此外, 抗胰蛋白酶缺乏, 口服避孕药、吸烟、哺乳、怀孕都被认为是潜在的诱发因素^[4, 5]。临床主要表现为短期内乳房出现肿块和脓肿, 进展迅速, 单侧乳腺受

累常见, 也可有双侧乳腺同时或先后发病, 多伴有疼痛和局部皮肤红肿、低热; 严重者可见皮肤破溃、窦道和瘘管形成; 极少患者可以伴发上肢和(或)下肢结节性红斑, 膝、踝、肘、腕等多关节肿痛、头痛等相关症状^[1, 6, 7]。组织病理是诊断 GM 的“金标准”, 其特征表现为乳腺小叶为中心的混合性炎细胞浸润的非干酪样肉芽肿, 部分病例肉芽肿内可见中性粒细胞围绕的囊泡^[8]。

结节性红斑 (Erythema nodosum, EN) 是以脂肪小叶间隔受累为主的脂膜炎。目前病因及发病机制仍不明确, 约半数以上为特发性, 其余可能与感染、

药物、免疫性或炎症性疾病、肿瘤、妊娠及系统性疾病相关^[9]。EN 最常见的治疗方法是针对潜在的病因和对症处理。1987 年 Adams^[10]首次报道 GM 伴发 EN 的病例，此后陆续有 GM 伴发 EN 及关节痛的病例报道^[11-13]，GM 一般先于 EN 发病，提示 EN 可能是 GM 发病过程中的免疫反应。对于 GM 与 EN 和关节炎的关联，以及对糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗反应，认为 GM 可能是自身免疫性疾病^[14, 15]。研究报道^[16] GM 伴有 EN 时，可能表明疾病更具侵袭性，病情更严重，病程更长，预后可能较差。

目前 GM 治疗方案未规范，国内湖南省制定的专家共识^[1]治疗方法有：手术治疗、激素治疗、免疫抑制剂治疗、抗生素治疗（包括抗分枝杆菌药物治疗）等；对于确诊为 GM 的患者，系统糖皮质激素为首选治疗，以缩小病灶，必要时联合免疫抑制剂；如有感染的证据，则选择敏感抗菌药物治疗；若形成脓肿，当保守治疗不能避免乳房毁损时，则可以手术治疗。国内学者用中医药联合治疗本病有确切疗效^[17-18]，并在 2022 年制定了肉芽肿性乳腺炎中医诊疗专家共识（2021 版）^[19]。

本例患者为中年女性，起病初发于右侧乳房快速发展的肿块伴疼痛，治疗无好转，随后四肢出现红斑、结节伴多关节疼痛。皮损及乳腺的组织病理符合脂膜炎及肉芽肿性炎，无干酪样坏死。白细胞、中性粒细胞百分比升高，超敏 C 反应蛋白、淀粉样蛋白、血沉、IL-6 等明显升高，伴有凝血功能及免疫功能异常，提示患者伴有全身炎症反应。结核相关检查和类风湿性关节炎（RA）免疫学指标阴性，组织病理未见肿瘤细胞，故可排除结核相关的 EN、RA 和乳腺癌。血清泌乳素正常，可排除泌乳素异常导致的 GM。根据患者的起病过程及特点，乳腺脓肿行微创手术引流并联合中医药治疗，1 周后随着乳腺脓肿分泌物减少及肿块缩小，患者的 EN 及多关节炎也随之快速缓解，提示结节性红斑、多关节炎是肉芽肿性乳腺炎诱发的炎症反应。最后诊断：肉芽肿性乳腺炎并结节性红斑和多关节炎。当出现 EN 时应注意乳房检查，提高 GM 的诊断及治疗，以免延误病情。

参考文献：

[1] 张超杰, 胡金辉, 赵希. 肉芽肿性小叶性乳腺炎诊治湖南专家共识 (2021 版) [J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30 (11): 1257-1273.
 [2] Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, et al. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 171 (3): 527-534.
 [3] Yin L, Agyekum EA, Zhang Q, et al. Gynecomastia with

rare granulomatous lobular mastitis: a case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2022, 50 (1): 3000605221075815.
 [4] Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis[J]. World J Clin Cases, 2014, 2 (12): 852-858.
 [5] Yin Y, Liu X, Meng Q, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Etiology, Clinical Manifestation, Diagnosis and Treatment[J]. J Invest Surg, 2022, 35 (3): 709-720.
 [6] Otto TS, Argobi Y, Lerwill MJ, et al. A retrospective study of idiopathic granulomatous mastitis diagnosis and clinical presentation[J]. J Am Acad Dermatol, 2022, 86 (2): 467-469.
 [7] Zabetian S, Friedman BJ, McHargue C. A case of idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum, arthritis, and reactive cough[J]. JAAD Case Rep, 2016, 2 (2): 125-127.
 [8] 陈玲, 张晓云, 王延文, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎 300 例临床病理学分析 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48 (3): 231-236.
 [9] 张琛, 高炳爱, 陈玉欣, 等. 结节性红斑的病因及发病机制 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31 (07): 408-410.
 [10] Adams DH, Hubscher SG, Scott DG. Granulomatous mastitis—a rare cause of erythema nodosum [J]. Postgrad Med J, 1987, 63 (741): 581-582.
 [11] 洪蕊, 周梅娟, 郭伟, 等. 肉芽肿性乳腺炎合并结节性红斑二例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50 (12): 930-931.
 [12] Alungal J, Abdulla MC, Narayan R. Idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum and polyarthritis[J]. Reumatismo, 2016, 68 (2): 97-99.
 [13] Parperis K, Achilleos S, Costi E, et al. Granulomatous mastitis, erythema nodosum and arthritis syndrome: case-based review[J]. Rheumatol Int, 2021, 41 (6): 1175-1181.
 [14] Ringsted S, Friedman M. A rheumatologic approach to granulomatous mastitis: A case series and review of the literature[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24 (4): 526-532.
 [15] Velidedeoglu M, Papila Kundaktepe B, Mete B, et al. Idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum may indicate a worse prognosis[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24 (11): 1370-1377.
 [16] Luo W, Xu B, Wang L, et al. Clinical characteristics and predictive factors of erythema nodosum in granulomatous lobular mastitis[J]. Australas J Dermatol, 2021, 62 (3): 342-346.
 [17] 马晓佳, 黄敏, 杨璐妍, 等. 紫连膏改善非哺乳期乳腺炎脓肿期创面炎症反应临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25 (1): 207-211.
 [18] Sawuer R, Wu C, Sun Z, et al. The Effectiveness of Traditional Chinese Medicine Combined With Surgery to Treat Granulomatous Mastitis: A Propensity-Matched Analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 833742.
 [19] 刘晓雁, 陈前军. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中医诊疗专家共识 (2021 版) [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28 (5): 597-602.

《皮肤病与性病》2024 年 46 卷总目次

· 论 著 ·	卷(期): 页
云南 595 例 HIV/HCV 共感染者的 HCV 基因型及临床特征分析	46 (1): 001
HIV 阳性和 HIV 阴性梅毒合并脑梗死的临床特征分析	46 (1): 005
大理市 2022 年存活 HIV/AIDS 患者随访检测情况及影响因素分析	46 (1): 010
楚雄州 60 岁及以上 HIV/AIDS 患者生命质量及其影响因素研究	46 (2): 075
云南省昆明市麻风病受累者心理健康状况及社会支持调查分析	46 (2): 079
云南省普洱市思茅区健康成年女性宫颈人乳头瘤病毒感染特征分析	46 (3): 143
生物制剂治疗银屑病诱发湿疹样皮肤不良反应 8 例分析	46 (3): 148
微聚焦超声作用于离体动物皮肤的实验室研究	46 (3): 153
TNFAIP3 表达水平对 MRL/lpr 小鼠 B 淋巴细胞功能及其炎症反应的影响	46 (4): 205
深圳某医院 2021 年女性 HPV、沙眼衣原体与解脲脲原体感染情况分析	46 (4): 210
单核 / 巨噬细胞及 EBV 活化在药疹患者中的免疫状况初探	46 (4): 215
101 例住院梅毒患者的临床特征分析	46 (5): 289
尖锐湿疣皮损中 miR-34a-5p 和 miR-203 表达水平与临床特征及 HPV 感染类型的相关性研究	46 (6): 347
· 综 述 ·	
跨膜蛋白 IRE1 α 参与系统性红斑狼疮发病的研究进展	46 (1): 015
坏疽性脓皮病的发病机制及治疗进展	46 (1): 019
麻风病的诊断及预防研究进展	46 (1): 024
鳞状细胞癌抗原在银屑病和特应性皮炎中的表达	46 (1): 028
非黑色素瘤皮肤癌术后个体化放疗的研究进展	46 (1): 031
Th17/Treg 失衡在银屑病发病中的作用研究进展	46 (2): 086
预测模型在麻风病防治中的应用	46 (2): 090
炎症因子在 HIV/AIDS 患者并发心血管疾病中的研究进展	46 (2): 094
多种中医辨证思维法在痤疮诊治中的应用进展	46 (2): 097
两栖动物生物活性肽对皮肤的保护作用研究进展	46 (3): 157
黑色素瘤缺乏因子 2 与银屑病关系的最新研究进展	46 (3): 163
宿主免疫与 HIV 相关隐球菌性脑膜炎预后研究进展	46 (3): 168
调节性 T 细胞在银屑病发病机制和治疗中的作用	46 (3): 172
尖锐湿疣复发机制研究进展	46 (3): 177
新型药物在白癜风治疗中的应用	46 (4): 222
高频超声在皮肤基底细胞癌管理中的应用进展	46 (4): 230
难治性白癜风的治疗及进展	46 (4): 234
雪莲花抗皮肤光老化的应用研究进展	46 (4): 242
HIV 相关隐球菌脑膜炎免疫重建综合征研究进展	46 (4): 245
HIV/AIDS 患者感染新型冠状病毒发病特征及机制的研究进展	46 (4): 248
肠 - 脑 - 皮轴与斑秃相关性的研究进展	46 (5): 294
慢性光化性皮炎发病机制研究进展	46 (5): 299
获得性反应性穿通性胶原病的研究进展	46 (5): 302
高迁移率族蛋白 B1 在皮肤疾病中的研究进展	46 (6): 352
银屑病生物制剂的药物留存现状	46 (6): 356
HIV/HCV 合并感染现状分析	46 (6): 360

· 性病、艾滋病防治 ·

2016 ~ 2022 年深圳某综合医院淋球菌耐药监测结果分析 46 (1) : 036

云南省保山市某地 2005 ~ 2020 年既往丙肝病例回顾性调查分析 46 (2) : 101

2017 ~ 2023 年河南省南阳市献血人群 HIV 流行特征分析 46 (4) : 254

云南省医务人员丙型肝炎防治知识知晓情况分析 46 (4) : 257

1603 例 HIV/AIDS 儿童抗病毒治疗情况分析 46 (5) : 306

2014 ~ 2023 年厦门市湖里区梅毒流行趋势分析 46 (5) : 309

临沧市艾滋病快速检测替代策略应用效果分析 46 (5) : 313

云南省 2018 ~ 2022 年丙型肝炎时空聚集性分析 46 (5) : 315

云南省艾滋病检测点在感染者发现中的作用 46 (6) : 365

2018 ~ 2022 年云南省西双版纳傣族自治州 15 ~ 24 岁青年艾滋病流行特征分析 46 (6) : 367

云南省大众人群丙型肝炎防治知识知晓情况调查分析 46 (6) : 369

· 麻风防治 ·

基于 ARIMA 模型对云南省麻风病的预测 46 (4) : 263

· 临床研究 ·

不同中医证型银屑病患者皮损特征、精神因素的差异性及相关性研究 46 (1) : 040

AI 计算机辅助对 1013 例痤疮患者面部皮损识别及分级检测 46 (1) : 044

重症银屑病患者应用依奇珠单抗后疗效和满意度短期测评与分析 46 (1) : 048

基于微信平台的慢性光化性皮炎综合管理方案初探 46 (1) : 053

大理 3588 例过敏原特异性 IgE 抗体检测结果回顾性分析 46 (1) : 057

司库奇尤单抗治疗儿童泛发性脓疱型银屑病 2 例 46 (2) : 105

奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的临床疗效观察 46 (2) : 108

昆明市 335 例布鲁氏菌病患者感染途径及临床特征分析 46 (2) : 112

泛发型带状疱疹 2 例治疗体会 46 (2) : 116

皮肤软组织感染者病原菌特征及耐药性分析 46 (3) : 181

度普利尤单抗治疗成人结节性痒疹临床疗效及安全性真实世界数据研究 46 (4) : 268

51 例儿童 Spitz 痣临床及病理特征分析 46 (4) : 271

复方氯霉素搽剂联合过氧苯甲酰凝胶治疗某岛礁官兵轻中度痤疮的疗效分析 46 (4) : 274

芳香疗法对海姆泊芬光动力治疗中的疼痛的影响 46 (4) : 277

基于生物信息学分析雄激素性脱发的相关致病基因和信号通路 46 (5) : 319

光动力治疗唇部鳞癌 3 例 46 (5) : 324

针灸治疗慢性荨麻疹的临床经验 46 (5) : 328

分离自女性宫颈分泌物的光滑念珠菌体外药敏分析 46 (5) : 332

天疱疮创面常见细菌分布和 MRSA 感染治疗分析 46 (6) : 373

超脉冲点阵二氧化碳激光联合曲安奈德湿敷治疗增生性瘢痕的疗效 46 (6) : 377

26 例神经鞘瘤患者临床特征分析 46 (6) : 380

莆田地区 4500 例过敏患者过敏原检测结果分析 46 (6) : 383

· 中医中药 ·

基于“肺主皮毛”理论探讨皮肤屏障功能受损与皮肤病的防治 46 (2) : 118

基于数据挖掘分析孙虹教授治疗湿疹的用药规律 46 (2) : 121

从“火”论治黄褐斑经验浅谈 46 (6) : 387

· 临床病例 ·

间质性蕈样肉芽肿 1 例 46 (1) : 062

出血性水痘 1 例 46 (1) : 066

皮肤 Rosai-Dorfman 病 1 例 46 (1) : 069

黑变病合并干燥综合征 1 例·····	46 (1) : 072
皮肤隐球菌病 1 例·····	46 (2) : 125
硬下疳和二期梅毒共存 1 例·····	46 (2) : 127
PD-1 抑制剂继发类天疱疮 1 例 ·····	46 (2) : 128
金黄色苔藓 1 例·····	46 (2) : 130
HIV 阴性播散型马尔尼菲篮状菌病 1 例·····	46 (2) : 132
抗 MDA5 抗体阳性皮炎合并肺栓塞 1 例 ·····	46 (3) : 186
误诊为湿疹的乳房外 Paget 病 1 例及 11 例乳房外 Paget 病回顾分析 ·····	46 (3) : 189
姐妹俩同患斑状皮肤淀粉样变性及其文献复习·····	46 (3) : 191
混合型汗孔角化症伴皮肤淀粉样变 1 例·····	46 (3) : 194
误诊为孢子丝菌病的龟分枝杆菌感染 1 例·····	46 (3) : 196
以红皮病样皮疹为首表现的肺门小细胞癌 1 例·····	46 (3) : 199
系统性红斑狼疮合并外阴巨大尖锐湿疣 1 例·····	46 (3) : 202
误诊为足部皮肤感染的无色素黑色素瘤 1 例·····	46 (4) : 280
溃疡性结肠炎合并 Sweet 综合征、玫瑰痤疮 1 例 ·····	46 (4) : 282
高龄老年夫妻同患尖锐湿疣·····	46 (4) : 285
儿童 Majocchi 肉芽肿 1 例 ·····	46 (5) : 334
头面部寻常狼疮 1 例·····	46 (5) : 336
中西医结合治疗带状疱疹性肢体运动麻痹 1 例·····	46 (5) : 338
界限类偏瘤型麻风伴 II 型麻风反应 1 例·····	46 (5) : 340
误诊为痒疹的二期梅毒 1 例·····	46 (5) : 342
度普利尤单抗治疗家族性慢性良性天疱疮 1 例并文献复习·····	46 (6) : 391
腋下扁平湿疣 1 例·····	46 (6) : 394
多形态皮疹的二期梅毒 1 例·····	46 (6) : 395
HIV 自检假阴性误导不安全性行为感染 HIV 1 例·····	46 (6) : 397
急性痘疮样苔藓样糠疹误诊 1 例及文献回顾·····	46 (6) : 399
伴结节性红斑和关节炎表现的肉芽肿性乳腺炎 1 例·····	46 (6) : 401
· 医学教育探索 ·	
基于 Bloom 目标理论结合 CBL 教学法在皮肤科本科教学中的应用 ·····	46 (2) : 135
皮肤科研究生医师职业精神认同度与执行力调查·····	46 (2) : 139

昆明市防治艾滋病局艾滋病自愿咨询检测服务机构名录

咨询检测点所在单位	地址	电话
五华区疾病预防控制中心	昆明市西昌路新篆塘 15 号	0871-64106767
昆明医科大学第一附属医院	昆明市五华区西昌路 28 号	0871-65324548 转 2673
五华区人民医院	昆明市东风西路 406 号	0871-66117052
五华区普吉社区卫生服务中心	昆沙路 350 号	0871-65371473
盘龙区疾病预防控制中心	昆明市拓东路 85 号	0871-63111423
昆明市中医院	东风东路 25 号	0871-63129304
昆明市延安医院	人民东路 245 号	0871-63211108
昆明市第二人民医院	云南省昆明市盘龙区茨坝北路 42 号	0871-65212762
官渡区疾病预防控制中心	关上双桥路 365 号	0871-67172967
昆明市第三人民医院	吴井路 319 号	0871-63524920
官渡区杏德社区卫生院美沙酮门诊	东郊牛街庄贵昆路 149 号	0871-67262333
昆明市疾病预防控制中心(土桥)	西昌路土桥里 126 号	0871-64162423
西山区疾病预防控制中心	兴苑路兴隆小区 14 幢	0871-68236355
昆明市第一人民医院	昆明市青年路 504 号	0871-63188200-2257
西山区人民医院	西山区马街北路 51 号	0871-68182437
西山区妇幼保健中心	西山区马街中路 99 号	0871-68196209
东川区疾病预防控制中心	昆明市东川区团结路 34 号	0871-62852250
东川区人民医院美沙酮门诊	东川区炎山路上段	0871-62151122
呈贡县疾病预防控制中心	呈贡县龙城镇富康路	0871-67471310
呈贡县吴家营社区卫生服务中心	呈贡县吴家营街道沐春园小区 47 栋旁	0871-67466281
呈贡县龙街社区卫生服务站	呈贡县龙城街道兴呈路 59 号	0871-67478795
晋宁县疾病预防控制中心	晋宁区兴阳路 256 号	0871-66986489
晋宁县防保所	晋宁区晋城镇庄麟路李家凹路口	0871-67811856
富民县疾病预防控制中心	富民县环城西路 24 号	0871-68811204
富民县罗免中心卫生院	富民县罗勉乡者兆街 64 号	0871-68851106
宜良县疾病预防控制中心	宜良县钰桥小区钰桥路 183 号	0871-67520640
宜良县第一人民医院	宜良县匡远镇桂花大道与起春路交叉口北 200 米	0871-67539498
宜良县匡远镇卫生院妇女健康中心	宜良县发达街 38 号	0871-66181460
石林县疾病预防控制中心	石林县鹿阜镇龙家路 77 号	0871-66857553
石林县第一人民医院	石林县鹿阜镇环南西路 39 号	0871-67796502
嵩明县疾病预防控制中心	嵩明县城通灵街 98 号	0871-67929014
嵩明县人民医院	嵩阳镇黄龙大街 35 号	0871-67911120
嵩明县妇幼保健中心	嵩明县玉明路 329 号	0871-67921601
禄劝县疾病预防控制中心	禄劝县屏山镇 498 号	0871-68912681
禄劝县第一人民医院	禄劝县秀屏路 62 号	0871-68999142
寻甸县疾病预防控制中心	寻甸县仁德镇北营街	1388861702
寻甸县第一人民医院	寻甸县仁德镇文苑路 14 号	0871-62662195
安宁市疾病预防控制中心	安宁市连然镇康云路 4 号	0871-66391060
云南昆钢医院	安宁市金方街道钢河南路 2 号	0871-68603060
安宁市第一人民医院	安宁市中华路 58 号	0871-66250675
安宁市中医院	安宁市连然康云路 8 号	0871-68696157
安宁市妇幼保健院	安宁市连然镇康云路 10 号	0871-66391097



嵩明县人民医院简介

嵩明县人民医院始建于1942年，1996年评定为二级甲等综合医院，2014年10月、2021年2月两次通过省卫健委二级甲等医院专家评审，2018年评为楚雄医药高等专科学校非直属附属医院，2019年10月评为省卫健委县级医院基本标准达标医院，2022年入选国家“千县工程”建设单位。2024年通过公立医院第二阶段体质达标验收。目前有省级重点专科3个（妇产科、泌尿外科、麻醉科），市级重点专科3个（普外科、儿科、呼吸与危重症医学科），市级技术中心2个（泌尿结石诊疗中心，妇产科诊疗中心），是嵩明县规模最大的一所集医疗、教学、科研、预防、保健、急救和技术指导于一体的二级甲等综合医院。

医院院区占地面积32.56亩^{*}，建筑面积62207.55m²；设置床位780张，开放床位709张。承担着本地区常见病、多发病、部分疑难性疾病的诊疗工作，居民的预防保健工作，以及全县急危重患者的救治工作。

医院设心血管内科、神经内科、呼吸与危重症医学科、消化内科、内分泌科、肾脏血液内科、中医康复科、儿科、新生儿科、皮肤科、重症医学科、急诊科、感染性疾病科、康复医学科、普外科、骨科、神经与创伤外科、胸泌外科、妇科、产科、麻醉科、眼耳鼻喉科、口腔科、体检科、疼痛科门诊、精神科门诊等29个临床科室和检验科、超声医学科、药剂科（下设静脉用药调配中心）、医学影像科4个医技科室。

医院目前拥有飞利浦DSA1（X射线血管造影系统）、西门子1.5T核磁共振、GE64排螺旋CT机、移动C臂、钼靶机、彩色多普勒超声诊断仪、电子胃肠镜、口腔全景CT机、血液透析机等医疗设备，各种设备总值约9000万元。

地址：嵩明县嵩阳街道黄龙街350号，联系电话：0871-67921258

* 1亩≈666.67m²