

全国继续医学教育委员会  
中华医学会 组织策划



# 皮肤性病学

## Dermatovenereology

张学军 高兴华 主编

华中科技大学出版社

# 皮肤性病学

Dermatovenerelology

主 编

张学军 高兴华

华中科技大学出版社  
中国·武汉

图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤性病学/张学军, 高兴华主编. —武汉: 华中科技大学出版社, 2008 年 7 月

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978 - 7 - 5609 - 4582 - 8

I. 皮… II. ①张… ②高… III. ①皮肤病学 - 终身教育: 医学教育 - 教材 ②性病学 - 终身教育: 医学教育 - 教材 IV. R75

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 074995 号

国家级继续医学教育项目教材

皮肤性病学

张学军 高兴华主编

---

责任编辑: 李春风 裴 燕 陈 鹏

责任监印: 朱烈洲

---

出版发行: 华中科技大学出版社 (中国·武汉)

武昌喻家山 邮编: 430074 电话: (027) 87541950

录 排: 兰亭数码图文制作公司

印 刷: 北京京海印刷厂

---

开 本: 889 × 1194 毫米 1/16 开

印 张: 11

字 数: 302 千字

版 次: 2008 年 7 月第一版 2008 年 7 月第一次印刷

定 价: 98.00 元 (含光盘 1 张)

---

ISBN 978 - 7 - 5609 - 4582 - 8/R · 81

---

(本书若有印装质量问题, 可向出版社发行部调换)



## 编委会

### 顾问

蒋作君 钟南山

### 主任委员

祁国明 孟群

### 副主任委员

刘玉清 赵继宗 湛贻璞 罗玲 杨民

解江林 张辉

### 执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 冯秋阳

### 专家委员会委员 (按姓氏笔画排序)

于欣 于富华 王辰 王宁利 王拥军 丛玉隆

刘玉清 刘国仗 刘国华 孙燕 朱新安 江观玉

何晓琥 张学军 李大魁 李春盛 李树人 杨文英

杨庆铭 陆道培 陈秋立 陈洪铎 林三仁 郎景和

周东丰 胡大一 赵玉沛 赵继宗 项坤三 栾文民

贾继东 郭应禄 钱家鸣 高兴华 高润霖 曹谊林

梁万年 湛贻璞 彭名炜 曾正陪 董德刚 韩德民

黎晓新 魏世成

## 《国家级继续医学教育项目教材》



《国家级继续医学教育项目教材》系卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写，华中科技大学出版社编辑出版。该系列教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材，并被国家新闻出版总署定为“十一五”国家重点出版物。

国家级继续医学教育项目教材按学科出版分册，邀请著名专家担任分册主编，并成立了分册编委会，编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量的国内外文献后，结合国内本学科现状，重新提笔耕耘而成，文章多以综述形式展示，以国家级项目课题为线索，注重科学性、先进性、时效和实用性并举，是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。书后附赠专家讲座及手术光盘。

国家级继续医学教育项目教材编委会由原卫生部副部长蒋作君、中华医学会会长钟南山院士担任顾问，中华医学会副会长、原卫生部科教司司长祁国明和卫生部科教司副司长孟群出任编委会的主任委员，40多位著名专家为本系列教材的编委会成员。

国家级继续医学教育项目教材编辑部与编委会同期成立，在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下，用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。教材自2006年以来已出版20余个分册，涉及近20个学科，总发行量10余万册，受到广大临床工作者的欢迎。

国家级继续医学教育项目教材是临床医生学习与再提高的实用工具，学习本教材并经考试合格可申请中华医学会Ⅱ类学分，经面授培训合格可申请中华医学会Ⅰ类学分。

# 全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

## 关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十九日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

# 中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

## 中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日

# 前 言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了近年医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会





TEXTBOOKS  
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

## 《皮肤性病学》编委会

### 主 编

张学军 高兴华

### 副主编

陈洪铎 赵 辨 姚志荣

### 编 委 (按姓氏笔画排序)

马圣清 尤 刚 王家璧 刘 玮 毕志刚

何春涤 吴志华 张国威 张学军 李春阳

肖生祥 陆前进 陆洪光 陈洪铎 陈志强

郑志忠 郑 捷 郑 敏 金学洙 姚志荣

姜 奕 赵佩云 赵 辨 郝 飞 徐世正

高天文 高兴华 傅志宜 曾凡钦 廖康煌

# 目 录

## 基础篇

1. 遗传性大疱性表皮松懈症 ..... 王培光 张学军 ( 1 )
2. 皮肤病分子流行病学研究方法 ..... 李春英 高天文 ( 5 )
3. 系统性红斑狼疮的表观遗传学发病机制 ..... 周 英 陆前进 ( 13 )
4. 工程皮肤生物学研究现状 ..... 李 利 ( 19 )
5. 正确使用抗真菌药物 ..... 金学洙 ( 24 )
6. 皮肤屏障功能解析 ..... 刘 玮 ( 31 )
7. 干燥性皮肤问题及护理 ..... 李 惠 ( 37 )
8. 国际瘙痒研究论坛提议书——瘙痒的临床分类 ..... 肖碧环 高兴华 ( 41 )
9. 皮肤屏障功能与炎症性皮肤病 ..... 张建中 ( 45 )

## 临床篇

1. 银屑病的治疗 ..... 顾 军 ( 52 )
2. 脓疱型银屑病的治疗 ..... 冯 捷 ( 60 )
3. 水疱大疱性皮肤病的诊断思路 ..... 王 刚 高天文 ( 65 )
4. 天疱疮和大疱性类天疱疮的诊断与治疗 ..... 朱学骏 陈喜雪 ( 71 )
5. 毛干异常的病因及诊断 ..... 范卫新 李梅云 曹 蕾 ( 75 )
6. 药物反应对毛发生长的影响 ..... 范卫新 唐唯佳 ( 83 )
7. 腋臭发病的相关因素及治疗进展 ..... 普雄明 ( 90 )
8. 老年性系统性红斑狼疮的诊治及预后 ..... 李 惠 ( 95 )
9. 多发性肌炎和皮肌炎的研究近况 ..... 邓丹琪 张佩莲 ( 98 )
10. 皮肤血管瘤治疗进展 ..... 谢红付 黄辉云 ( 107 )
11. CD56<sup>+</sup>皮肤淋巴增殖性疾病 ..... 王 平 许爱娥 ( 114 )
12. 妇儿范畴的性传播疾病 ..... 骆 丹 吴 迪 缪 旭 ( 124 )
13. 艾滋病皮肤表现的诊断和治疗 ..... 栗玉珍 ( 131 )
14. 组胺和组胺受体及抗组胺药 ..... 郝 飞 ( 136 )
15. 妊娠期皮肤性病的治疗对策 ..... 李干群 陆前进 ( 147 )
16. 蒙药外用制剂的研发及其在皮肤科的应用前景 ..... 乌日娜 ( 151 )

# 遗传性大疱性表皮松解症

王培光 张学军

安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科 安徽医科大学皮肤病研究所

遗传性大疱性表皮松解症是一组以皮肤、黏膜反复出现水疱、大疱和糜烂为特征的遗传性疾病。根据水疱的发生部位分为单纯性大疱性表皮松解症 (EBS)、半桥粒型大疱性表皮松解症 (HEB)、交界性大疱性表皮松解症 (JEB) 和营养不良性大疱性表皮松解症 (DEB), 每种类型又可分为多种亚型。大多数 EBS 亚型系角蛋白 5 和 14 基因突变所致, JEB 系板层素 5 基因或整合素基因或 XVII 胶原基因突变所致, 各种亚型 DEB 的发病均与 VII 型胶原基因突变有关。该组疾病通常在出生时或出生后不久即发病, 轻微的创伤即可诱发本病。原发性损害为大小不等的水疱、大疱, 继发性损害包括糜烂、继发感染、粟丘疹、瘢痕和甲营养不良等。通常 EBS 不伴有黏膜和牙齿受累。JEB 皮损全身泛发, 通常伴有广泛的萎缩性瘢痕、瘢痕性秃发、牙釉质发育不全和甲营养不良。Herlitz 型 JEB 还可并发空腔脏器黏膜广泛受累。DEB 皮损常泛发, 显性遗传性 DEB 大多无皮肤外表现, 隐性遗传性 DEB 皮肤外病变严重。目前尚无特效疗法, 治疗上主要是加强保护、避免外伤、防治感染、加强营养和支持治疗。产前诊断是有效的预防措施。

遗传性大疱性表皮松解症 (inherited epidermolysis bullosa) 是一组以皮肤、黏膜反复出现水疱、大疱和糜烂为特征的遗传性疾病。通常轻微的创伤即可诱发本病。根据水疱的发生部位可分为以下类型: ①单纯性大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa simplex, EBS), 水疱位于表皮内; ②半桥粒型大疱性表皮松解症 (hemidesmosomal epidermolysis bullosa, HEB), 水疱位于表皮内; ③交界性大疱性表皮松解症 (junctional epidermolysis bullosa, JEB), 水疱位于皮肤基底膜带透明板; ④营养不良性大疱性表皮松解症 (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB), 水疱位于皮肤基底膜带致密板下方。根据遗传方式、临床表现的不同, 每种类型又可分为多种亚型。该组疾病的发病率在美国约为 50.0/100 万, 日本约为 7.8/100 万; 其中 92% 为 EBS, 1% 为 JEB, 5% 为 DEB, 另有 1% 未定类。

## 病因和发病机制

大多数 EBS 亚型系角蛋白 5 和 14 基因 (KRT5 或 KRT14) 突变所致。KRT5 和 KRT14 突变造成角蛋白 5 和 14 结构异常, 基底细胞胞浆内角蛋白细丝不能正常装配, 聚集成团, 导致基底细胞脆性增加, 容易破裂。通常病情较重的 EBS 亚型是由角蛋白 5 和 14 高度保守区域即螺旋状杆区末端编码序列发生突变所致, 病情较轻的 EBS 亚型是由非保守区域编码序列发生突变所致。伴发斑纹状色素沉着的 EBS 发病与角蛋白 5 氨基端编码序列发生突变有关。

网蛋白 (plectin 或 HD1) 和整合素  $\alpha 6 \beta 4$  的细胞内部分是半桥粒重要的结构成分。伴发肌肉萎缩的 HEB 是由网蛋白基因突变所致, 伴发先天性幽门闭锁的 HEB 是由整合素  $\alpha 6 \beta 4$  受体缺陷所致。

JEB 系板层素 5 的亚单位  $\alpha 3$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 3$  基因 (LAMA3、LAMB3、LAMC3) 或整合素  $\alpha 6$  或  $\beta 4$  基因

(ITGA6 或 ITGB4) 或 XVII 胶原 (BP180) 基因 COL17A1 突变所致。BP180、整合素  $\alpha 6\beta 4$  的细胞外部分和板层素 5 是锚丝的重要结构成分, 板层素 5 是皮肤基底膜带透明板的重要结构成分, 这些结构蛋白的基因突变导致结构蛋白含量减少或结构异常, 在机械性创伤作用下容易引起表皮与真皮发生分离, 从而发生 JEB。Herlitz 型 JEB 是由板层素 5 基因发生无义突变, 引起锚丝中板层素 5 表达严重缺陷所致。泛发性萎缩性良性大疱性表皮松解症 (GABEB) 可由板层素 5 基因的错义突变或 XVII 胶原 (BP180) 基因突变所致。

各种亚型 DEB 的发病均与 VII 型胶原基因 COL7A1 突变有关。VII 型胶原是皮肤基底膜带网板中锚原纤维的主要结构成分, 其各个功能区均可能发生分子突变。大多数显性遗传性 DEB 是由三螺旋区甘氨酸置换突变所致。在隐性遗传性 DEB 中, COL7A1 突变通常造成提前终止密码子的出现, 导致组织中 VII 型胶原缺乏; 不引起提前终止密码子出现的突变其临床表型相对较轻。

## 临床表现

该组疾病通常在出生时或出生后不久即发病, 少数病情轻微的患者直至成年才被发现。各型遗传性 EB 的原发性损害为大小不等的水疱、大疱, 继发性损害包括糜烂、结痂、继发感染、炎症后色素沉着、粟丘疹、萎缩、瘢痕和甲营养不良。通常 EBS 不伴有黏膜、甲和牙齿的受累。Dowling-Meara 可伴有粟丘疹、甲脱落和掌跖角化过度。JEB 皮损全身泛发, 通常伴有广泛的萎缩性瘢痕、瘢痕性秃发、牙釉质发育不全和甲营养不良。Herlitz 型 JEB 还可并发空腔脏器、黏膜广泛受累。DEB 皮损常泛发, 显性遗传性 DEB 大多无皮肤外表现, 隐性遗传性 DEB 皮肤外病变严重。

### 一、EBS

EBS 是一组角蛋白病变引起的遗传性大疱病, 通常内脏器官很少受累, 皮损痊愈后一般不会遗留瘢痕。EBS 包括 Weber-Cockayne 型、Koebner 型、Dowling-Meara 型、伴有斑纹状色素沉着的 EBS、Kalin 综合征、表浅性 EBS、Ogna 型、Mendes da Costa 型等亚型。EBS 以常染色体显性遗传方式为主, 少数为常染色体隐性遗传。

1. Weber-Cockayne 型 EBS 又称为手足复发型, 约占 EBS 的 60%, 是 EBS 最常见的亚型, 呈常染色体显性遗传, 水疱、大疱好发于掌跖部, 病情较轻, 通常外伤促发, 有时伴有多汗症。
2. Koebner 型 EBS 又称泛发型 EBS, 约占 EBS 的 15%, 呈常染色体显性遗传, 表现为泛发性水疱、大疱和糜烂, 粟丘疹、甲营养不良和掌跖角化常见, 可出现萎缩性瘢痕, 无皮肤外病变。
3. Dowling-Meara 型 EBS 又称为疱疹样型 EBS, 约占 EBS 的 25%, 呈常染色体显性遗传, 表现为躯干和四肢泛发性群集水疱、大疱, 粟丘疹、甲营养不良和掌跖角化常见, 皮肤外病变少见, 少数伴发口腔及食管黏膜糜烂, 甚至喉、气管黏膜受累。
4. 伴有斑纹状色素沉着的 EBS 呈常染色体显性遗传, 病变轻微, 主要表现为泛发性花斑状或网状色素沉着, 可随着年龄的增长而消退。可伴有掌跖角化和甲营养不良。
5. Ogna 型 EBS 呈常染色体显性遗传, 仅发生于挪威和德国患者, 表现为肢端大疱, 呈季节性发作。具有 2 个特征性表现: ①出血性大疱; ②拇指甲弯曲呈钩状。
6. 表浅性 EBS 呈常染色体显性遗传, 水疱浅表, 常见糜烂、结痂和炎症后色素沉着。
7. Kalin 综合征 即伴发毛发、牙齿发育异常的局限性 EBS, 呈常染色体隐性遗传, 除局限性水疱外, 还伴有秃发和牙齿发育不全。
8. Mendes da Costa 型 EBS 是一种泛发性 EBS, 呈 X 连锁隐性遗传。

### 二、HEB

HEB 包括 2 种罕见的亚型, 一种为伴发肌肉萎缩的 HEB, 起初表现为水疱、大疱和糜烂, 病情严重程度不等, 此后出现肌肉萎缩, 其中皮损的严重程度与肌肉病变的严重程度无关, 有的患者伴发牙齿畸形; 另一种亚型为伴发先天性幽门闭锁的 HEB, 通常出生时即出现幽门闭锁, 而且皮损严重, 全身泛发, 患者一般在婴儿期即死亡。

### 三、JEB

JEB 是一组皮肤基底膜带透明板处发生水疱和大疱的遗传性疾病。临床上包括致死型 JEB、肢端型

JEB、反向性 JEB、泛发性萎缩性良性大疱性表皮松解症 (generalized atrophic benign epidermolysis bullosa, GABEB)、瘢痕性 JEB 和进行性 JEB 等 6 种亚型, 遗传方式均为常染色体隐性遗传。

1. 致死型 JEB 又称为 Herlitz 型或重型泛发性萎缩性 JEB, 是最严重的 JEB, 表现为出生时即出现全身泛发性大疱和糜烂, 临床特征是口腔周围发生 (包括口周、眼周和鼻孔) 糜烂和显著肥厚性肉芽组织, 伴有萎缩性瘢痕、瘢痕性秃发和甲营养不良或脱落。同时皮肤外病变严重, 角膜、结膜以及口腔、咽喉部、气管、支气管、食管、直肠、泌尿生殖器黏膜均可受累。并发症包括呼吸道梗阻, 消化道梗阻, 败血症, 水、电解质紊乱, 重度贫血, 全身营养不良等。患者通常在婴儿期即死亡。

2. 肢端型 JEB 是病情最轻的 JEB, 病变仅累及肢端。

3. 反向性 JEB 病变主要发生于颈部、腋窝和腹股沟等皮肤皱褶部位, 出现水疱、大疱、糜烂和结痂。皮肤外病变主要累及口腔和食管。

4. GABEB 是一种相对较轻的亚型, 临床特征为出生时即出现泛发性水疱、大疱和糜烂, 大疱愈合后遗留显著的萎缩性瘢痕, 常伴有甲营养不良、瘢痕性秃发和牙釉质发育不全、龋齿。通常除牙齿病变外, 皮肤外器官受累罕见。一般不影响患者的寿命。

5. 瘢痕性 JEB 临床特征是出现四肢末端肌肉、骨骼畸形。

6. 进行性 JEB 该亚型罕见。

#### 四、DEB

DEB 是一组锚原纤维缺陷所致的遗传性大疱性疾病。DEB 包括显性遗传性肢端型 (Cockayne-Touraine 型)、显性遗传性白色丘疹样 DEB (Pasini 型)、显性遗传性胫前型、显性遗传性增生性 DEB、新生儿暂时性大疱性表皮松解症、隐性遗传性反向性 DEB、隐性遗传性向心性 DEB、隐性遗传性重型、隐性遗传性轻型 9 种亚型。遗传方式有常染色体显性遗传和隐性遗传。患者通常在出生时即发生水疱、大疱和糜烂、结痂, 大疱愈合后遗留萎缩性瘢痕和粟丘疹, 甲营养不良或缺如常见。显性遗传性 DEB 无明显的皮肤外病变, 隐性遗传性 DEB 皮肤外病变严重。

1. 显性遗传性 DEB (dominant dystrophic epidermolysis bullosa, DDEB) 通常在出生时或婴儿期发病, 常表现为泛发性水疱、大疱。随着年龄增长, 病情逐渐好转。常见的亚型 Cockayne-Touraine 型表现为肢端受累, 水疱愈合后遗留肥厚性瘢痕和粟丘疹, 口腔和牙齿受累轻微。Pasini 型特征是出现白色丘疹样损害, 好发于躯干, 水疱在出生时常泛发, 年龄较大时主要局限于手、足、肘、膝部。胫前型皮损局限于小腿伸侧, 类似于痒疹样损害, 水疱少见, 常伴有剧烈瘙痒。

2. 隐性遗传性 DEB (recessive dystrophic epidermolysis bullosa, RDEB) 该组疾病临床表现轻重不等。① 轻型 RDEB: 病变局限, 常累及肢端和甲, 黏膜很少受累。该亚型临床表现类似于 DDEB。② 重型 RDEB: 又称为 Hallopeau-Siemens 型 RDEB, 是一种严重的 RDEB, 通常表现为出生时即全身广泛起疱和糜烂, 随后出现广泛的萎缩性瘢痕, 肢端受累特别明显, 可引起手、足假性并指 (趾)。随着年龄增长肢端屈曲畸形显著增加; 伴有明显的甲营养不良和龋齿、牙齿脱落; 空腔脏器黏膜广泛受累, 可导致食管、泌尿生殖道狭窄, 角膜瘢痕形成。常并发败血症、全身营养不良、重度贫血等。儿童阶段存活下来的患者在持久糜烂的部位发生侵袭性鳞状细胞癌的危险显著增加。

### 组织病理与免疫病理

本病水疱内炎症细胞极少或缺乏。光镜检查有一定的价值, 透射电镜和免疫荧光抗原定位可以确定水疱的位置。透射电镜下 EBS 水疱位于表皮内, HEB 水疱位于半桥粒, JEB 水疱位于透明板, DEB 水疱位于致密板下方。应用抗 BP230 抗体和抗 IV 型胶原抗体进行免疫定位可以区别 EBS、JEB 和 DEB。在 EBS 中, 2 种抗体的抗原均位于水疱底部; 在 JEB 中, BP230 位于水疱顶部, 而 IV 型胶原位于水疱底部; 在 DEB 中, 2 种抗原均位于水疱顶部。此外应用单克隆抗体对患者皮损进行免疫荧光检查还有助于判断皮损中何种结构蛋白表达缺陷及其缺陷程度。

### 诊断和鉴别诊断

根据病史、体格检查、普通组织病理、免疫病理和透射电镜检查结果加以诊断。该组疾病主要与自

身免疫性大疱病，包括各型天疱疮、类天疱疮、获得性大疱性表皮松解症、线状 IgA 大疱性皮肤病和大疱性系统性红斑狼疮相鉴别。自身免疫性大疱病一般无家族史；通常在成年时期发病，少数在儿童期发病；免疫荧光检查可在皮肤或外周血中检测到抗棘细胞间物质或抗皮肤基底膜带的自身抗体。

## 治疗与预防

1. 治疗 目前尚无特效疗法，主要是加强保护、避免外伤、防治感染、加强营养和支持治疗。皮肤外病变严重者应根据需要选择手术治疗。维生素 E 口服具有一定的疗效。对 RDEB 患者，可试用苯妥英钠口服。

2. 预防 主要是避免遗传性大疱性表皮松解症患儿的出生。产前诊断是有效的预防措施，可在妊娠第 9 周取绒毛膜绒毛作为标本进行基因突变检测。

# 皮肤病分子流行病学研究方法

李春英 高天文

第四军医大学西京医院全军皮肤病研究所

作为一门新兴的交叉学科，分子流行病学在皮肤病病因研究方面显示出相当的重要性及强大的生命力。近年来，在皮肤肿瘤、银屑病、白癜风、系统性红斑狼疮、特应性皮炎等疾病发生易感基因的研究中，诸多分子流行病学方法如：限制性片段长度多态性（RFLP）、全自动测序、基因芯片、全基因组扫描、生物信息学技术等得到广泛的应用，并在相关的研究中取得了重要的发现。

分子流行病学是在流行病学研究中应用生物标志（或生物学测定）检测人群样本的生物化学和分子变化，评价个体暴露水平和剂量、疾病早期对暴露的效应以及个体对致癌物的易感性差异，分析环境暴露因素与宿主易感性（包括先天遗传和后天获得性）的交互作用，是流行病学的一门新的分支学科。生物标志是这一概念中的核心环节。近年来，很多分子流行病学研究方法已经充分地应用于皮肤肿瘤（如：皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤等）等疾病病因的研究中，并有重要发现。除此以外，自身免疫相关性皮肤病和多基因遗传相关性皮肤病的研究中，分子流行病学也发挥了重要作用。本文将着重对围绕疾病的生物标志进行的分子流行病学方法在皮肤病研究中的应用进行介绍。

## 现状与进展

### 一、疾病的生物标志

以流行病学现场研究为基础，结合相关的生物标志检测，把宏观研究与微观研究相结合，揭示和解析暴露与疾病之间的“黑匣子”之迷是现代较为公认的狭义分子流行病学的定义。在分子流行病学的研究中生物标志是一组非常重要的指标。

生物标志是指暴露到疾病这个连续过程中可测量的、能反映功能或结构变化的细胞、亚细胞、分子水平的物质。一般包括暴露标志（exposure marker）、效应标志（effective marker）和易感性标志（susceptibility marker）。暴露标志包括内剂量（internal dose）和生物学效应剂量（biological effective dose）标志。效应标志包括早期生物效应（early biological effects）等疾病标志。易感性标志指宿主对疾病发生、发展的易感程度的生物学标志。

1. 生物学效应剂量标志 在皮肤癌的研究中，生物学效应剂量标志可以测定紫外线（UV）的生物有效暴露剂量，即检测与引起靶组织细胞内DNA或蛋白质相互反应产物的含量，或测定能代表靶器官和组织的生物有效剂量的血液蛋白质加合物的浓度。生物有效暴露剂量是比外暴露标志和内暴露标志更具证明力的生物标志。

2. 早期生物效应 反映疾病谱中多阶段致病的结果。由于结合到靶组织上的外源性物质的持续作用，引起组织细胞的生物改变，从而产生疾病前期的生物标志。早期生物效应包括体细胞的改变，如：

染色体畸变 (aberrations)、小片段缺失 (small deletion or less of heterozygosity) 和点突变 (point mutation)。体细胞基因突变的形式和特征的研究可提示特异性突变点与特异性环境暴露的关系, 因此特异性的基因突变有可能作为特异性环境暴露的指征。在皮肤肿瘤的分子流行病学研究中, 癌基因 (oncogen) 和抑癌基因 (tumor suppressor genes) 是一个重要的研究热点。对癌基因和抑癌基因的研究加深了我们对皮肤肿瘤生物学和致癌过程的认识。一些促癌剂、体外生物、自然和人工合成的雌、雄激素主要是通过引起基因表达和细胞生长、死亡、分化的紊乱导致癌。对这些物质生物效应的测定方法正在研究之中。机体组织结构或功能的改变引起疾病亚临床阶段和疾病发生过程中的效应标志和对进行筛检、诊断、治疗和预后判断有重要价值的疾病标志 (markers of disease) 都是目前医学研究的热点。

3. 易感性标志 易感性标志是指能够直接增加肿瘤危险性或者通过修饰环境因素暴露来增加肿瘤危险性的遗传多态性 (polymorphism) 基因及其基因产物, 是机体在暴露前就已存在的遗传性或获得性的可测量指标, 也是目前皮肤病分子流行病学研究中最热门的方向。虽然这一类基因能够增加发病风险, 是决定从暴露到发病整个进程的重要因素, 但并非所有携带突变或多态性基因的人都会发生皮肤病。在研究中发现, 多基因疾病相关的基因包括高风险基因和低风险易感基因。高风险基因具有高度的外显性, 即有突变基因的人其患肿瘤的危险很高, 但此类基因的人群频率很低, 环境暴露和此类基因产生交互作用的可能性比较小, 所以人群的归因危险度低。低风险性易感基因一般都具有基因多态性, 致癌危险性较小, 主要通过与环境因素的协同作用使癌症的危险性增高, 相对危险度一般  $< 2$ , 外显率较低, 但人群的基因多态的频率较高, 一般  $> 2\%$ , 故人群归因危险性较高。目前, 在皮肤癌、黑色素瘤、银屑病、白癜风、红斑狼疮、硬皮病、特应性皮炎等重要皮肤病的分子流行病学研究中, 已经发现了很多基因易感性标志。

在皮肤癌和黑色素瘤的研究中, 国外的研究较多且进行的最早, 且多数与 UV 诱导的 DNA 损伤和修复相关基因有关。如: 碱基外切修复 (BER) 通路的 APE1、XRCC1、ADPRT 基因; 核外切修复 (NER) 通路的 XPC、XPD 和 XPE; 凋亡相关的基因如 FAS/FASL; 细胞增殖相关的基因如维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR)。此外, 还有很多肿瘤相关的基因如 p53、p21、p73 等基因多态性的研究。

在银屑病与基因单核苷酸多态性的研究方面, 研究较多的基因包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), VEGF Receptor 3 Gene, CTLA-4, vitamin D receptor gene, 白介素-10、15, 白介素受体 (IL-12B and IL-23R), 淋巴样蛋白酪氨酸磷酸酶 22 (PTPN 22), HLA-Cw\* 0602 等。尽管已经发现一些基因的多态性变异可能与银屑病发病相关, 但是多数研究缺乏功能性的研究, 样本量也多数比较小。

目前已经有一些关于白癜风和基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的关联性研究, 所涉及的基因多集中于免疫相关分子和机体系统性氧化应激相关的分子方面, 如: 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、过氧化物酶 (catalase, CAT)、儿茶酚胺甲基转移酶 (catechol-omethyl transferase, COMT)、血管紧张素转化酶基因 (angiotension converting enzyme gene, ACE) 及 PTPN 22 等。2007 年, Spitz 领导的项目组在白癜风与遗传基因易感性研究中有新发现。他们通过对 656 例白癜风患者进行染色体扫描、DNA 测序和对 177 个 SNPs 的和基因分型研究, 发现位于人类染色体的 17p13 区内的 TYRP1 基因的 2 个独立的 SNPs 与高加索人群的白癜风及白癜风相关的自身免疫性疾病患病危险性相关, 并在 2 个独立的欧洲裔高加索人群中验证了这一结果。这一重要发现为白癜风发病机制的研究开辟了新的思路, 然而, 其报道的 SNPs 与白癜风发病的危险性尽管相关性有统计学意义, 但相对危险性  $< 2$  倍, 而且该基因的变异与其他免疫炎症反应参与的疾病相关, 提示该分子处于免疫炎症通路发挥作用, 而其更上游的分子事件可能与白癜风发病有更密切的关系。

对特应性皮炎以及伴发哮喘的研究以往多集中于免疫相关的分子和机制, 而最近的一项研究发现, 中间丝相关蛋白 (filaggrin) 的基因多态性是特应性皮炎以及伴发哮喘的重要危险因素。中间丝相关蛋白的基因多态性导致该蛋白不正常的表达, 致使表皮角质形成细胞的屏障作用被破坏, 进一步引起抗原入侵, 致敏以及皮炎和哮喘发生。因而该细胞特异性蛋白的基因多态性是特应性皮炎发病更上游的始动因素, 而以往所关注的免疫反应相关的分子事件均为中间丝相关蛋白基因异常表达而引起的一系列后续反应。



## 二、研究设计和分析

1. 病例-对照研究 可用于研究基因多态性与皮肤疾病危险性的关系，也可用于测定可能的基因-环境交互作用。一般来讲，应该在人群中抽取病例和相应的对照，通过比较病例组与对照组中基因多态频率的差异来判断对疾病危险的作用。由于人群研究在实际的设计中较难完成，因此目前的绝大多数研究是以医院为基础的病例-对照研究。在病例-对照研究中，抽样无偏倚和样本量足够大是研究结果是否可靠的重要因素，而用于衡量基因多态性与皮肤疾病危险性的关系的指标一般是通过计算调整的相对比值 (odds ratio, OR)。

2. 病例-病例研究 病例-病例研究的基本特征是仅用病例作为研究对象，是一种测定交互作用的高效率的设计。应用病例-病例设计来估计交互作用，所需样本量小，精确度也相应提高，同时也避免了由于选择对照而可能产生的选择偏倚。其缺点是不能估计主效应因素（基因、环境）与疾病的关系。

3. 病例-系列研究 病例-系列研究主要用于测定病因的异质性 (etiologic heterogeneity) 和评估机体对环境暴露的生物效应。疾病分子流行病学研究的生物标志检测方法相对比较复杂，组织标本采集受到某些限制。在很多情况下仅能从病例中获得组织标本，而不能从对照中获得，采用病例-系列研究可以解决这一难题。

## 三、生物标志的研究方法

生物标志的测定方法主要取决于生物标志的性质。目前研究最多的是 SNP，主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性。它是人类可遗传的变异中最常见的一种，占有已知多态性的 90% 以上。SNP 在人类基因组中广泛存在，平均每 500~1 000 个碱基对中就有 1 个，估计其总数可达 300 万个甚至更多。SNP 所表现的多态性只涉及到单个碱基的变异，这种变异可由单个碱基的转换 (transition) 或颠换 (transversion) 所引起，也可由碱基的插入或缺失所致。主要的研究方法包括：限制性片段长度多态性 (RFLP) 技术、自动化测序技术 (automated sequencing techniques)、比较性的基因杂交技术 (comparative genomic hybridization, CGH)、基因芯片 (gene chip) 技术、全基因组扫描技术、生物信息学方法和相关的功能研究。

1. RFLP 技术 RFLP 技术于 1980 年由人类遗传学家 Bostein 提出。它是第 1 代 DNA 分子标志技术。Donis-Keller 利用此技术于 1987 年构建第 1 张人的遗传图谱。DNA 分子水平上的多态性检测技术是进行基因组研究的基础。RFLP 已被广泛用于基因组遗传图谱构建、基因定位以及生物进化和分类的研究。RFLP 是根据不同品种 (个体) 基因组的限制性内切酶的酶切位点碱基发生突变，或酶切位点之间发生了碱基的插入、缺失，导致酶切片段大小发生了变化，这种变化可以通过特定探针杂交进行检测，从而可比较不同品种 (个体) 的 DNA 水平的差异 (即多态性)，多个探针的比较可以确立生物的进化和分类关系。所用的探针为来源于同种或不同种基因组 DNA 的克隆，位于染色体的不同位点，从而可以作为一种分子标志 (mark)，构建分子图谱。当某个性状 (基因) 与某个 (些) 分子标志协同分离时，表明这个性状 (基因) 与分子标志连锁。分子标志与性状之间交换值的大小，即表示目标基因与分子标志之间的距离，从而可将基因定位于分子图谱上。分子标志克隆在质粒上，可以繁殖及保存。不同限制性内切酶切割基因组 DNA 后，所切的片段类型不一样，因此，限制性内切酶与分子标志组成不同组合进行研究。

该技术是利用限制性内切酶能识别 DNA 分子的特异序列，并在特定序列处切开 DNA 分子，即产生限制性片段的特性，对于不同种群的生物个体而言，他们的 DNA 序列存在差别。如果这种差别刚好发生在内切酶的酶切位点，并使内切酶识别序列变成了不能识别序列或是这种差别使本来不是内切酶识别位点的 DNA 序列变成了内切酶识别位点。导致用限制性内切酶酶切该 DNA 序列时，会少一个或多个酶切位点，结果产生少一个或多个的酶切片段。这样就形成了用同一种限制性内切酶切割不同物种 DNA 序列时，产生不同长度、大小、数量的限制性酶切片段。后将这些片段电泳、转膜、变性，与标记过的探针进行杂交，洗膜，即可分析其多态性结果。

该技术的优点是数据多态信息量大，呈共显性标志，不受显隐性关系、环境条件、发展阶段及组织部位的影响。结果稳定，重复性好，探针多。在很多皮肤肿瘤和其他皮肤病的分子流行病学研究中，RFLP 技术得以广泛应用。目前为止的绝大多数皮肤病与基因多态性的关系研究中都是应用的 RFLP 技