

临床医学

环境污染和皮肤疾病

柯冰¹, 胡康洪²

(1. 武汉市中心医院皮肤科, 武汉 430014; 2. 雷根斯堡大学医学院内科 I, 德国 雷根斯堡, 93042)

中图分类号: R75

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2007) 18-1377-03

摘要:探讨环境污染如何造成皮肤疾病。首先,概要阐明皮肤解剖学以及污染物渗入方式。其次,罗列了环境污染中三种主要的污染源:物理性的(包括臭氧和紫外线)、化学性的(包括挥发性有机物和多环芳香烃)及重金属污染源,并阐述其导致的常见皮肤疾病。最后,介绍了环境污染诱导的皮肤病变机制和各国相关的实验室的技术方法。旨在为有效和完善的预防和治疗措施提供理论依据。

关键词:大气污染;皮肤疾病;臭氧;挥发性有机物;多环芳香烃

Environmental Pollution and Skin Diseases KE Bing¹, HU Kang-hong². (1. Department of Dermatology, Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, China; 2. Department I of Internal Medicine, Klinikum der Universitaet Regensburg, Regensburg, 93042, Germany)

Abstract: This article debates the problem that how environmental pollution leads to skin diseases. First, skin anatomy permeating method of pollutant are simply illuminated. Second, three main pollution in environment are discussed, which are physical pollutants including ozone and ultraviolet radiation, chemicals including volatile organic compounds and polycyclic aromatic hydrocarbon and heavy metals, besides the common skin disease resulting from these pollutants. At last, this article introduce mechanism of skin disease resulting from environmental pollutants and related laboratory techniques in every country in order to provide theory principle for effective as well as perfect preventing and therapeutic measure.

Key words: Environmental pollution; Skin diseases; Ozone; Volatile organic compounds; Polycyclic aromatic hydrocarbons

但是,不容忽视的是,伴随而来日趋严重的环境污染,业已构成对公共健康事业的日益危害。虽然环境中的污染物可以从消化道和呼吸道进入人体内致病,但是,皮肤作为机体和环境之间的屏障,是直接暴露在环境污染物中的最大器官,污染因子可以通过损害或降解角蛋白使皮肤丧失保护功能而进入组织致病。

1 皮肤解剖学以及污染物渗入的方式

皮肤表皮从外至内由表皮层、基底层和真皮构成,表皮层和外部环境直接接触,主要由角化细胞组成。角化细胞由基底层迁移到表皮层,并在那里分化为成熟的角质细胞。衰老的角质细胞通过自然脱落而被来自基底层增生的新生角质细胞所代替。基底层为人体提供了一个针对环境的物理性防水屏障,由黑色素细胞、Merkel 细胞和 Langerhans 细胞等构成。基底层的

自 20 世纪 70 年代末中国全面实行改革开放政策后,国民经济以每年 8% 以上的高增长速度持续地发展,举世瞩目。

油性性质使其有效抗拒外来各种感染因子和化学物质。真皮是一层较厚的血管化纤维层,与内部其他器官直接接触,

ule: chromosomal localization, frequency analysis, modeling and expression[J]. J Biol Chem, 2002, 277(18): 15354-15362.

[6] Feng P, Liao G. Identification of a novel serum and growth factor-inducible gene in vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 1993, 268(28): 9387-9392.

[7] Maier R, Wisniewski HG, Vilcek J, et al. TSG6 expression in human articular chondrocytes. Possible implications in joint inflammation and cartilage degradation[J]. Arthritis Rheum, 1996, 39(4): 552-559.

[8] Fujimoto T, Savani RC, Watari M, et al. Induction of the hyaluronic acid-binding protein, TSG6, in cervical smooth muscle cells by pro-inflammatory cytokines and prostaglandin E2[J]. Am J Pathol, 2002, 160(4): 1495-1502.

[9] Lesley J, Gal I, Mahoney DJ, et al. TSG6 modulates the interaction between hyaluronan and cell surface CD44[J]. J Biol Chem, 2004, 279(24): 25745-25754.

[10] Wisniewski HG, Burgess WH, Oppenheim JD, et al. TSG6, an arthritis-associated hyaluronan binding protein, forms a stable complex with the serum protein inter-alpha-inhibitor [J]. Biochemistry, 1994, 33(23): 7423-7429.

[11] Mukhopadhyay D, Hascall VC, Day AJ, et al. Two distinct populations of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 protein in the extracellular matrix of expanded mouse cumulus cell-oocyte complexes[J]. Arch Biochem Biophys, 2001, 394(2): 173-181.

[12] Huang L, Yoneda M, Kimata K. A serum-derived hyaluronan-associated protein (SHAP) is the heavy chain of the inter alpha-trypsin inhibitor [J]. J Biol Chem, 1993, 268(35): 26725-26730.

[13] Wisniewski HG, Maier R, Lotz M, et al. TSG6: A TNF-, IL-1-, and LPS-inducible secreted glycoprotein associated with arthritis[J]. J Immunol, 1993, 151(11): 6593-6601.

[14] Bayliss MT, Howat SL, Dudhia J, et al. Up-regulation and differential expression of the hyaluronan binding protein TSG6 in cartilage and synovium in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9(1): 42-48.

[15] Flannelly JK, Dudhia J, Day AJ, et al. TSG6 expression is upregulated in murine STR/ORT model of osteoarthritis[J]. Trans Ortho Res, 2001, 26(7): 228-235.

[16] Szanto S, Bardos T, Gal I, et al. Enhanced neutrophil extravasation and rapid progression of proteoglycan-induced arthritis in TSG6-knockout mice[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(9): 3012-3022.

[17] Mindrescu C, Thorbecke G, Klein M, et al. Amelioration of collagen-induced arthritis in DBA/1J mice by recombinant TSG6, a tumor necrosis factor/interleukin 1-inducible protein[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(12): 2668-2677.

[18] Bados T, Kamath RV, Mikecz K, et al. Anti-inflammatory and chondroprotective effect of TSG6 (tumor necrosis factor-alpha-stimulated gene-6) in murine models of experimental arthritis[J]. Am J Pathol, 2001, 159(5): 1711-1721.

[19] Qium L, Andersen CY, Jensen TE. Characterization of the coupling activity for the binding of inter-alpha-trypsin inhibitor to hyaluronan in human and bovine follicular fluid[J]. Reproduction, 2002, 124(2): 249-257.

[20] Ochsner SA, Russell DL, Day AJ, et al. Decreased expression of TNF-stimulated gene 6 in cumulus cells of cyclooxygenase-2 and EP2 null mice[J]. Endocrinology, 2003, 144(3): 1008-1019.

[21] 丁胜利, 郭锡熔, 陈荣华, 等. TSG6 基因在脂肪组织中的表达及其与肥胖的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(1): 14-15.

[22] 郭锡熔, 丁胜利, 潘晓勤, 等. TSG6 基因在 3T3-L1 脂肪细胞诱导分化中表达水平的变化及 TNF- α 对其调节作用的研究[J]. 中华儿科杂志, 2002, 42(5): 344-347.

[23] Inoue I, Ikeda R, Tsukahara S. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: Promyelotic leukemia zinc finger (PLZF) and tumor necrosis factor-alpha-stimulated gene 6 (TSG6) identified by gene expression analysis play roles in the pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100(3): 205-210.

[24] Roberts S, Evans H, Menage I, et al. TNF alpha-stimulated gene product (TSG6) and its binding protein, IalpaI, in the human intervertebral disc: new molecules for the disc [J]. Eur Spine J, 2005, 14(1): 36-42.

[25] Shimizu D, Hosoya N, Ogawa M, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha stimulated gene-6 mRNA in cultured human uterine cervical fibroblasts[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005, 84(8): 780-787.

收稿日期: 2006-11-10 修回日期: 2007-06-12

由成纤维细胞组成。真皮下面的次真皮储存脂肪。皮肤是外部环境污染物的靶标,污染物能穿过表皮层和基底层,再通过真皮进入血液循环系统并可达到中枢神经系统。不同理化性质的污染物,其穿过皮肤的方式不同。紫外线一类的物理因子直接被皮肤组织中的黑色素分子所吸收。化学因子则降解皮肤表面的角蛋白从而减低皮肤的屏障功能而穿入。皮肤气孔、汗毛孔尤其伤口是污染物进入的重要通道。

2 污染物的特点和对机体的影响

环境中的污染物有固态、液态和气态 3 种形式。固态和液态物质能够在大气中以微粒形式的气溶胶存在,形成粉尘(固态气溶胶)和烟雾(液态气溶胶)。依据机体暴露在污染源中的毒素剂量和接触频度(单次接触或反复接触)不同,分别造成慢性或急性感染。不同污染物对人体的损害性不仅是简单的相加,在很多情况下是协同性强化。

大气污染中最常见的污染源依据其理化性质分为 3 种:物理性污染源(包括臭氧和紫外线)、化学性污染源[包括挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOC)和多环芳香烃(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH)]和重金属污染源,现分别予以描述。

2.1 臭氧和紫外线 距地球数千公里之上的大气层,分为外部的同温层和内部的对流层两层。同温层含大量的臭氧,又被称为臭氧层,它屏蔽来自太阳的各种有害性紫外辐射。由于大规模工业化产生的碳氟化合物排放于大气,它和臭氧层发生化学降解反应,这样,一方面臭氧进入对流层,使得人们生活的大气环境遭到过氧化的毒害,另一方面因为臭氧层遭到破坏,来自太阳的大量紫外辐射不再能够被屏蔽。臭氧产生的氧化压力,破坏皮肤屏障引起炎症。Thiele 等^[1]发现,接触臭氧后的小鼠皮肤基底层细胞磷脂类组成发生改变。基底层的被氧化和磷脂类被降解大大地降低了皮肤屏障功能^[2,3]。目前大量研究和临床证据显示,紫外线是皮肤癌的重要诱因^[4]。

2.2 VOC 由于近年室内装修工业的蓬勃发展,来自建筑材料和各种涂料的溶剂、黏合剂中的挥发性烷类、芳烃类、烯类、卤烃类、酯类、醛类、酮类和其他有机化合物的浓度增高,导致人体免疫伤害,使皮肤持续陷入高敏状态,产生 I 型、II 型、III 型超敏反应,常见皮肤病有过敏性皮炎、慢性荨麻疹、血管性水肿和湿疹。对此笔者已经在先前作过系统的综述^[5]。德国医生对 925 例办公室工作人员 VOC 和皮肤湿度相关性进行统计调查发现,VOC 通过脱水明显减低皮肤湿度^[6]。对 2000~2005 年 740 例慢性荨麻疹首发病例 VOC 暴露史进行统计分析发现,该病及其伴随症状与长时间(2 年以上)、低浓度 VOC 接触正相关。经气相色谱测定,新建住宅、汽车内含有的甲醛浓度经常超过卫生质量标准。机体长期暴露于即使低浓度的甲醛环境中,也能使 p53 基因突变率上升,从而诱发皮肤癌和鼻咽癌^[7]。PAH:原油和汽油等染料高温分解产生 PAH,PAH 是大气中最有害的化学污染源之一。由于近年急剧发展的汽车工业、冶金工业,以及以塑胶、杀虫剂、染料为产品的制造业和吸烟等因素,造成以苯并芘为代表的 PAH 浓度在我国城市大气层明显上升。聚氯二苯并二氧芘和聚氯喹啉是典型的氯化型 PAH,制造杀虫剂时作为副产品生成。这些化学物质是强烈的染色体致畸剂和致癌剂^[8],并造成皮肤

痤疮。

2.3 重金属 铅、镉、铬、砷、镍等重金属主要来源于冶金工业、采矿、汽车、涂料,它们常以粉尘的形式吸入体内或污染食品饮料后被消化道摄取。重金属进入机体后,可在毛发、肺、肝脏、肾脏、大脑等器官中积累而引起慢性中毒。大量研究发现,重金属直接或间接作用于皮肤内的细胞间蛋白质发挥毒力^[9,11]。砷摄入体内后,能抑制一些酶的活力从而改变基因表达^[12]。有报道我国西部地区、印度、泰国、墨西哥等发展中国家地下水受到砷污染,不仅引起指甲角化过度^[13],还诱导皮肤、肺、肝脏和膀胱癌变,其机制尚不清楚。

3 目前建立的实验室技术方法

环境中的物理性、化学性和重金属污染源,通过呼吸吸入、营养摄取或皮肤吸收进入人体内部。这些污染物在体内通过代谢、激活或积累等不同方式伤害人体,造成免疫系统紊乱和 DNA 损伤基础上的癌变。与污染相关的常见皮肤疾病包括过敏性皮炎、慢性荨麻疹、湿疹、痤疮、宫颈糜烂和皮肤癌。为理解环境污染诱导的皮肤病变机制,常用动物模型(如小鼠、大鼠)和生化测试方法如 P1 核酸酶测试、检查致癌物质的艾姆斯试验、微核实验等,而体外培植的皮肤细胞系则是常见的研究模型。比如,Agarwal 等^[14]研究 PAH 代表性化合物苯并芘在人类黑色素细胞系中的代谢,Lin 等^[11]用大鼠的胚胎成纤维细胞和人类皮肤成纤维细胞研究重金属的细胞毒力,还有人利用角化细胞系研究污染物对角质蛋白表达水平的影响以及如何诱导胞内与炎症相关的细胞因子变化^[15,16]。现在,经一定浓度污染物处理的细胞,一般用相对培植效率为存活率参数评价细胞毒力。细胞转化检测法、DNA 损伤检测法等技术多用于调查污染物的致癌力^[5,17]。另外,非侵犯性地对皮肤表层、头发、指甲取样,分析污染物浓度和生化测定相关酶,也应用于临床实验^[15,18]。所有这些努力,旨在理解环境污染如何造成皮肤疾病,从而建立更为有效和完善的预防和治理措施。

参考文献:

- Thiele JJ, Traber MG, Rofka TG, et al. Ozone exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum[J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 108(5): 753-757.
- Cross CE, van der Vliet A, Louie S, et al. Oxidative stress and antioxidants at biosurfaces: plants, skin, and respiratory tract surfaces[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 5): 1241-1251.
- Thiele JJ, Podda M, Packer L. Tropospheric ozone: an emerging environmental stress to skin[J]. *Biol Chem*, 1997, 378(11): 1299-1305.
- Stoebner-Delbarre A, Defez C, Borrel E, et al. Groupe EPF-CES prevention of skin cancer programs: analysis of the impact of randomized trials[J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, 132(8-9 Pt 1): 641-647.
- 柯冰, 涂亚庭. 挥发性有机化合物对皮肤作用的研究进展[J]. *国外医学皮肤性病学分册*, 2005, 31(4): 213-214.
- Brasche S, Bullinger M, Schwab R, et al. Comparison of risk factor profiles concerning self-reported skin complaints and objectively determined skin symptoms in German office workers[J]. *Indoor Air*, 2004, 14(2): 137-143.
- Wu PC, Li YY, Lee CG, et al. Risk assessment of formaldehyde in typical office buildings in Taiwan[J]. *Indoor Air*, 2003, 13(4): 359-363.
- Zhao X, Wan Z, Zhu H, et al. The carcinogenic potential of extractable organic matter from urban airborne particles in Shanghai, China[J]. *Mutat Res*, 2003, 540(1): 107-117.
- Carlisle DL, Pritchard DE, Singh J, et al. Chromium(VI) induces p53-dependent apoptosis in diploid human lung and mouse dermal fibroblasts[J]. *Mol Carcinog*, 2000, 28(2): 111-118.
- Iwizki F, Schlegel R, Eichhorn U, et al. Nickel(II) inhibits the repair of O6-methylguanine in mammalian cells[J]. *Arch Toxicol*, 1998, 72(11): 681-689.

- [11] Lin CJ, Wu KH, Yew FH, *et al.* Differential cytotoxicity of cadmium to rat embryonic fibroblasts and human skin fibroblasts[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, 133(1):20-26.
- [12] Hu Y, Su I, Snow ET. Arsenic toxicity is enzyme specific and its effects on ligation are not caused by the direct inhibition of DNA repair enzymes[J]. *Mutat Res*, 1998, 408(3):203-218.
- [13] Karagas M, Stukel TA, Morris JS, *et al.* Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(6):559-565.
- [14] Agarwal R, Medrano EE, Khan IU, *et al.* Metabolism of benzo[a]pyrene by human melanocytes in culture[J]. *Carcinogenesis*, 1991, 12(10):1963-1966.
- [15] Panteleyev AA, Thiel R, Wanner R. 2, 3, 7, 8-Tetraachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects keratin 1 and keratin 17 gene expression and differentially induces keratinisation in hairless mouse skin[J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 108(3):330-335.
- [16] Ushio H, Nohara K, Fujimaki H. Effect on environmental pollutants on the production of pro-inflammatory cytokines by normal human dermal keratinocytes[J]. *Toxicol Lett*, 1999, 105(1):17-24.
- [17] Schechtman LM. BALB/c 3T3 cell transformation: protocols, problems and improvements[A]. Kakunaga T, Yamasaki H. Transformation Assay of Established Cell Lines: Mechanisms and Application, vol. 67[M]. 1st Eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Scientific Publications, 1985. 165-184.
- [18] Stewart-Pinkham SM. The effect of ambient cadmium air pollution on the hair mineral content of children[J]. *Sci Total Environ*, 1989, 78(1):289-296.

收稿日期:2006-05-29 修回日期:2007-06-20

血管性假性血友病因子裂解酶的检测方法及临床应用的研究进展

林发全¹(综述) 黎肇炎²(审校)

(1. 广西医科大学第一附属医院临床医学实验中心, 南宁 530021; 2. 广西医科大学蛇毒研究所, 南宁 530021)

中图分类号:R345

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2007)18-1379-03

摘要:血管性假性血友病因子裂解酶是存在于正常人血浆中的一种蛋白水解酶,其主要功能是将血浆中的大分子血管性假性血友病因子多聚体裂解成小分子片段,以调节血管性假性血友病因子连接血管下胶原和血小板并诱导血小板黏附和聚集的作用,从而防止微循环内血小板血栓形成。该酶活性的缺陷导致血浆中血管性假性血友病因子质与量发生改变,与血栓性血小板减少性紫癜、肿瘤等疾病的发生、发展有密切关系。因此,血管性假性血友病因子裂解酶的检测及临床应用的研究对于探索血栓性血小板减少性紫癜等疾病的诊断和治疗,具有重要的临床意义。

关键词:血管性假性血友病因子裂解酶;活性检测;临床应用

Detecting Method and Clinical Application of von Willebrand Factor Lysase LIN Faquan¹, LI Zhao-yan². (1. Experimental Center of Clinical Medicine, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Research Institute of Snake Venom, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Von willebrand factor-cleaving protease (vWF-cp) is a proteolytic enzyme residing in normal human plasma. Its main functions are to degrade the large von Willebrand factor (vWF) polymers into smaller fractions, then regulates effect of platelet adhesion and aggregation resulting from conjunction between vWF and collagen under endothelium or platelet, at last, to prevent platelet thrombogenesis in microcirculation. The deficiency of its activity leads to vWF changes in quality and quantity, which are closely related to the genesis and development of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and tumors. Therefore, studies about detection and clinical application of this enzyme have great significance in exploring the diagnosis and treatment of TTP and other diseases.

Key words: Von willebrand factor lysase; Activity detection; Clinical application

最近发现的血管性假性血友病因子裂解酶(von Willebrand factor cleaving protease, vWF-cp)与血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)的关系引起人们极大的兴趣。TTP是一种发病急而凶险、易反复发作的疾病,主要表现为血小板减少和微血管病性溶血性贫血伴微循环内血小板聚集及微血栓形成的综合征,通常经过血浆置换可有效治疗,但对该病的病理生理学本质长期以来却未真正了解。最近的一些研究进展提示,vWF-cp异常可促进TTP病程;超大分子量血管性假性血友病因子多聚体(ultra-large von Willebrand factor, UL-vWF)参与了小动脉血小板血栓性阻塞,这种阻塞是TTP的一个特征,vWF-cp正常时限制这种血小板栓塞形成。由于vWF-cp的活性与血液循环中的血管性假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)含量有密切关系,因此进一

步研究vWF-cp对改善TTP等疾病的诊断和治疗具有重要的临床意义。

1 vWF-cp的生物学结构与功能

vWF-cp基因定位在9号染色体长臂(9q34),应用Northern印迹法仅在肝脏中发现了全长vWF-cp的mRNA(4.6kb),由此可认为肝脏是合成全长vWF-cp的主要部位^[1]。互补DNA(cDNA)测序证明,它是属于伴凝酶敏感蛋白I型的金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, ADAMTS)亚家族的一个新成员,按ADAMTS发现的先后顺序,它被人类基因组组织基因命名委员会命名为ADAMTS13。vWF-cp全长由1427个氨基酸残基组成并含有信号肽、前肽、金属蛋白酶结构域、一段无功能的类disintegrin结构域、凝血酶敏感蛋白酶-1重复序列、富半胱氨酸间隔区结构域、7段附加的凝血酶敏感蛋白酶-1重复序列和2个补体成分^[2]。

正常血浆中vWF-cp的质量浓度约为1μg/mL,半衰期2~3d^[3]。vWF-cp主要生理功能是在相对分子质量为250×10³的vWF亚单位中的第842位酪氨酸和843位蛋氨酸残基(Tyr842-Met843)间裂解vWF,将UL-vWF裂解为小分子质量的多聚体^[4]。vWF主要由血管内皮细胞合成和分泌,在血液中以一系列相对分子质量从500×10³至20000×10³不等的多聚体形式存在。当各种刺激致使血管受损或血流剪切力增高时,vWF可与血管内皮暴露的胶原结合并通过其血小板糖蛋白GP b和GP b/a结合部位介导血小板与血管内皮下胶原的连接,激活血小板,促进血小板黏附和聚集,进而形成血小板血栓,在初期止血中发挥重要作用。vWF的缺陷或缺失可引起出血性疾病如血管性假性血友病;vWF的过度表达或