

多化学物质过敏症及其所致变应性皮肤敏感

吴玉霞¹, 符移才²

摘要: 多化学物质过敏症(MCS)又叫变应性环境不耐症(IEI), 是随着环境不断污染而出现的一组综合症候群。即患者接触日常环境中低浓度化学物后产生的过敏性不良反应或一组病症; 敏感性皮肤是指人们对化妆品、环境气候等诸多因素所表现出的无明显皮损的不耐受性。敏感性皮肤可能是MCS或IEI在皮肤临床上的表现而已。人们在敏感性肌肤的定义、分类及检测方法方面的研究取得了一定的进展, 对深入研究MCS具有比较明显的借鉴意义。

关键词: 特应性环境不耐症; 多化学物过敏症; 敏感性皮肤; 化学探头; 非剂量-反应关系

Multiple Chemical Sensitivity and Induced Skin Sensitivity WU Yu-xia¹, FU Yi-cai² (1.Putuo District Center for Disease control and Prevention, Shanghai 200333, China; 2.Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai 200443, China). Address correspondence to FU Yi-cai, E-mail: wadefuyc@126.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Multiple chemical sensitivity (MCS), also named as idiopathic environment intolerance (IEI), is a syndrome that comes with the aggravation of environment pollution. It is an adverse health effect or a group of symptoms due to hypersensitivity to chemicals at low concentrations from daily environment. Sensitive skin is a complicated skin state of intolerance to cosmetics or environmental factors without obvious skin lesions, which is possibly a clinical manifestation of MCS or IEI. The progress on identification, classification, and detection methods of sensitive skin will help scientists to further explore MCS.

Key Words: idiopathic environment intolerance; multiple chemical sensitivity; sensitive skin; chemical probe; non-dose-response relationship

随着世界化学工业的快速发展, 环境污染物的种类和数量也在不断增加, 其中很多物质无时无刻不威胁着人类的健康。引发化学物质过敏的化学污染多来源于建筑材料、办公设备、家用化学品、家具、化妆品、食物以及香烟烟雾和燃烧产物。日化产品和建筑装修中大量使用的化工原料, 如涂料、填料及各种溶剂等都含有一定浓度的甲醛、二甲苯、铬、镍、树脂、香精等, 长期接触会引发慢性中毒, 出现头痛、失眠、精神萎靡不振、记忆力减退、红肿、湿疹等神经衰弱、皮肤过敏和哮喘等症状^[1-5]。由于研究者和关注者的出发点不同, 形成了诸多专业名词来描述这种不良反应或不耐受性, 如: 多化学物质过敏症(multiple chemical sensitivity, MCS)、变应性环境不耐症(idiopathic environment intolerance, IEI)、不良建

筑物综合征(sick building syndrome, SBS)、纤维肌痛(fibromyalgia, FM)、慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)、电磁场超敏症(hypersensitivity to electro-magnetic fields, EHS)等^[1-2]。环境污染物对机体的作用十分复杂, 这是由环境污染物的多样性和机体自身的复杂性所决定的。不同剂量条件下环境污染物对机体可产生截然不同的生物学效应。高剂量理化因子对机体可产生多种损伤效应, 但是一定条件下的低剂量理化因子却可以产生兴奋效应(hormesis)。众所周知, 人们在日常生活中接触环境污染物多是长时间、低剂量接触, 这种接触方式可能会产生与安全性评价所设计的毒物剂量范围完全不同的生物学效应, 其中过敏反应十分常见^[3, 5-6]。印度定群研究中发现, 92.3%的MCS患者对重金属过敏(经斑贴试验和血液、唾液浓度确诊), 其中汞过敏的OR值为11(95%的可信区间为1.5~81.6), 15.4%的MCS患者对铬过敏^[7]。台湾的实验研究结果显示, 含重金属和多环芳烃(PAHs)等的空气污染颗粒物(PM)可以破坏皮肤的角质层和紧密连接, 明显增加药物和外来化学品的经皮吸收, PAHs、多氯联苯(PCBs)和农药对皮肤

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.15475

[作者简介] 吴玉霞(1974—)女, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 职业与环境卫生学; E-mail: wyxia2009@qq.com

[通信作者] 符移才, E-mail: wadefuyc@126.com

[作者单位] 1. 普陀区疾病预防控制中心, 上海 200333; 2. 上海市皮肤病医院, 上海 200443

屏障的破坏性(通过增加 caspase 3 的表达、膜联蛋白 annexin A2 的上调)强于重金属^[8]。

1 MCS

1.1 MCS 的定义

MCS 已成为现代社会备受关注的一种疾病。1987 年有人将其定义为“接触大量化学物质引发急性中毒症状后,或长期接触微量有害化学物质后再次接触少量同系物而引起的临床不适感”。1989 年 Cullen 提出满足以下 7 个条件即可诊断为 MCS: ①已认可的环境物质暴露史; ②有多种脏器同时出现症状; ③疑似环境物质刺激引发或者缓解症状; ④多种化学物质暴露引发的症状; ⑤证明可能是化学物质暴露引发的症状; ⑥超低浓度化学物质暴露诱发的症状; ⑦缺少与症状相符的临床检查结果。但该诊断标准不能将精神疾病和急性职业病排除在外^[1-2, 9-10]。

1.2 MCS 的发病机制

Valcke 用蒙特卡洛法^[4]模拟成人、婴儿、学步期儿童和孕妇接触低浓度或高浓度单一化合物或混合物的药物代谢动力学(pharmacokinetic, PK), 认为不同个体接触多种化学物质(测试化学物包括二氯甲烷、苯、甲苯、二甲苯和乙苯等)后其毒物代谢动力学有明显差异。其差异不仅与所接触的化学物浓度、生化性状有关, 还与人群特性、混合物的配比有关^[2]。

1.2.1 基因多态性 有研究发现, MCS 患者中 NOS3-786TT 位点的出现可伴有血浆硝酸盐/亚硝酸盐水平升高, 同时还发现 NOS2A-2.5 kb (CCTTT)11 等位基因是发生 FM/CFS 的重要因素。另外, (CCTTT)8 等位基因的存在可以将 MCS 的发生率降低 3 倍, 将 FM/CFS 降低 10 倍。可见 *r NOS2A-2.5 kb (CCTTT)n* 具有较好的鉴别诊断各类 MCS 的前景^[4]。

1.2.2 组织的慢性缺氧 MCS 是由于接触化学物, 特别是通过呼吸道而引起的复杂的机能失调。MCS 患者常见的主诉为对大量低浓度的化学物过敏或不耐受, 症状包括哮喘、鼻炎、疲劳、认知失调、精神心理改变、其他类似于缺氧或氧化应激所致特异性组织反应等。将健康志愿者分成正常组、吸入模拟缺氧或污染应激物所致 MCS 组, 分别测定他们呼出的内容物。基于金属氧化半导体(MOS)原理的非创伤性探测记录系统可测定灵敏度介于 450~200 mol/L 的 CO/CO₂ 或类似物的浓度, 它有助于区分引起 MCS 的各种混合物, 前提条件是只要它们与 CO/CO₂ 或类似物浓度相关。

结果表明, 该记录系统适合于人类呼出气中化学物浓度的分析, 甚至可以检测和鉴别是正常组还是模拟缺氧或污染物接触组呼出气体中内容物的差别, 结果显示慢性缺氧与 MCS 的发生有关^[11]。

1.2.3 神经生物学 MCS 是指患者对常见化学物气溶胶的高反应性而引起的身体不适。通过对全区 19~72 岁人群的 5 年前瞻性研究后发现, 研究开始时(2006 年至 2008 年)69.4% 的化学不耐症患者 5 年的随访后仍是化学不耐症患者; 另有 15.5% 的非化学不耐症患者在随访中出现化学不耐症, 其中 18.1% 的自诉症状与化学物有关, 尽管生活习惯未做任何改变。开始时的负性情绪与化学不耐症的出现和持续呈明显的统计学正相关, 即随着化学不耐症持续时间延长, 也有相当一部分人出现化学不耐症, 其中负性情绪是引起化学不耐症的危险因素之一^[12]。可见, MCS 与神经精神系统有关。

对不良气味引起的 MCS 在临床上占据重要地位。患者对低剂量的非毒物引起严重不适。以往人们的研究发现可能与大脑边缘区的感觉敏化机制有关。通过对 25 例 IEI 女性进行功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)分析发现, IEI 患者的血氧水平依赖信号在丘脑及部分额顶部明显升高, 但在前上脑回下降, 在梨形区皮质和眶额部的嗅区无明显差别。故 IEI 并不是由感觉区的高敏感性所致, 而可能是大脑边缘区的过度活化导致对外界刺激抑制功能减弱的缘故^[13]。

MCS 患者大脑中葡萄糖消耗量与正常人相比有明显的不同。Chiaravallotti 采用 18(F)-FDG PET/CT 扫描显示, MCS 患者在嗅觉刺激后葡萄糖消耗量在大脑布罗德曼分区的 BA20、23、18 和 37 区增强, 而在 BA8、9、10 区减少; 而正常人则在 BA18、19 区增强, 在 BA10、11、32、47 区下降。可见嗅觉刺激后, MCS 患者大脑皮质区活动与健康人不同^[14]。

Azuma 的研究进一步表明 MCS 患者在嗅觉刺激后, 以往有害化学物的接触会激发额叶前皮质。另外, 嗅觉刺激还会在眶额区引发强烈的活化。采用近红外反射光谱法(NIRS)证实, 不同的气味剂均激活 MCS 患者的额叶前皮质, 且在多次刺激后, 不能区分气味剂和非气味剂, 即患者的嗅觉系统感觉功能已受损。MCS 患者在被持续反复刺激 10 次后, 用 NIRS 来检测局部脑血流状况, 并客观评价其躯体和精神状态、及对刺激性和愉悦气味的辨别, 发现眶额区皮质得到持

续的活化,这是MCS的重要特性之一^[15]。

1.2.4 细胞损伤应激(CDR) CDR是生物体在进化过程中形成的代谢反应,用于保护细胞和机体免于损害。化学性、物理性和生物性因素的危害超过细胞维持内环境稳定的水平就启动CDR。如果危害与抑制功能失调则会引起如下连锁反应或改变:如细胞电子流、耗氧量、氧化还原反应、细胞膜流动性、脂类平衡、生物能、碳源/硫源再分布、蛋白质折叠与聚集、维生素利用、金属内环境的稳定等等。进一步介导ATP/ADP代谢、三羧酸循环、氧及活性氧(ROS)体系。如果危害得以解除,机体通过炎症反应来修复或中和CDR;如果危害继续存在,则机体新陈代谢、肠道菌群等多器官系统受到损害,继而诱发慢性损伤^[16]。

2 变应性皮肤敏感

2.1 敏感性皮肤的定义

敏感性皮肤(sensitive skin, SS)的发生有不断增多的趋势,也已得到皮肤科学界的关注。它是一种高度敏感的皮肤状态,伴有刺痛、烧灼、紧绷、瘙痒等感觉,可不伴有临床体征。SS对外界环境污染物及其变化感受性较高,其中变应性皮肤敏感最常见,且为普通大众和消费者所接受^[17]。有近40%的人认为自己是SS。皮肤科专业人士也认为,皮肤外观正常的人中有14%是高敏感性皮肤,25%是低敏感性皮肤,61%是正常皮肤。无论白种人、黑种人或黄种人都有SS者,但似乎白种人及亚洲人比例较高。在亚洲人中,日本人SS所占比例较高^[9, 17-19]。这与种族之间皮肤解剖结构、屏障功能及生理功能不完全相同有关,且与皮肤表面的微生物群落无关^[20]。

2.2 敏感性皮肤的致敏机理

SS发生的机理极为复杂,目前尚不完全清楚,可能是内在因素与外界因素分别或共同作用的结果。其相关机理主要是皮肤屏障功能降低、感觉神经信号输入增加和免疫反应性增强,其中皮肤屏障功能受损是皮肤敏感的重要原因。角质层是维持皮肤屏障功能的主要结构,角质层受损则屏障功能不完整,任何角质层损伤均会使外界化学物质渗透增加。免疫反应增强时,少量抗原即会使皮肤产生较强的变态反应。因此生活在同样的环境中,在同样的刺激因素作用下,SS者比正常皮肤者更易出现敏感症状^[17-19]。抗原经过皮肤朗格罕斯细胞传递后,经过复杂的免疫反应,产生接触性过敏症状。具有高敏感性体质

(idiosyncrasy)的人(如特应性体质,或屏障功能受损,体内某些物质的缺乏或者含量过高)暴露在抗原性物质中时将会导致机体的高敏状态,产生从瘙痒到皮疹等一系列的皮肤敏感症状和体征^[5, 10, 19]。

从致病原因及过敏反应的角度而言,SS可能是MCS在皮肤临床上的表现。SS研究已取得的一些进展对MCS的进一步深入研究具有借鉴意义。

3 从MCS到变应性皮肤敏感

MCS是指免疫系统遭到过度激活,人体对香水、洗发水及日常生活接触的化学物质过敏反应,通过呼吸道可以引起支气管炎、肺炎等。这种“MCS”是一个慢性过程,医学上称为复合型化学物变态反应。发病率在1.5%~2.0%左右,主要发生在过敏患者群体中,可以引起过敏性哮喘、鼻炎和皮肤过敏,这与自身遗传体质、毒物代谢酶多态性有关^[2]。引起MCS的化学和环境污染物通过直接或间接途径损伤皮肤屏障,引起过敏原和其他污染物的吸收增加,从而导致皮肤过敏。这已在实验室和人群流行病学研究中得以初步证实^[7-8]。可见,SS可能是MCS或IEI在皮肤临床上的表现。整体而言,IEI和变应性皮肤敏感具有以下相同点:都表现为一定程度上的患者主观性、有关机理的学说较多,但是都不十分清楚,缺少业界公认的学说和解释。因为它明显不符合常规的剂量-反应关系,可能与低浓度不耐、兴奋-低剂量刺激效应(hormesis)有关。可能的发病机制为长期低剂量接触化学品和/或环境污染物后,引发机体的超敏反应(变态反应),继而出现异于常人的高反应性^[3-5, 7, 9, 21]。

3.1 剂量-反应关系的深入研究

剂量-效应关系是毒理学领域的一个基本概念,是指不同剂量的外源化学物与其引发的生物学效应之间的关系。长期以来,毒理学界使用传统的阈值模型(threshold model)和线性非阈值模型(linear non-threshold model, LNT)进行剂量-效应关系研究和污染物风险评价。但大量研究发现,污染物低浓度暴露引发的机体响应更符合低剂量刺激模型的双相剂量-效应关系。低剂量刺激效应否定了传统污染物风险评价采用的剂量-效应关系线性外推模式,其基本剂量-反应关系曲线有U型和 β 型两种。另外,SS的“剂量-反应”关系(如果存在的话)也值得深入研究,对进一步探讨其作用机制与预防具有重要意义^[3-4, 10]。

3.2 MCS下一步研究重点

3.2.1 加强MCS及相关综合症灵敏性和特异性的诊断研究 MCS是一个慢性过程,因其致病机制不清,目前尚无药可医可防。由于分类及其命名也较多,非常有必要对其不同表型进行鉴别诊断,SS的化学探头检测技术具有一定的借鉴意义:通过半定量的方法^[18-19](chemical probe,化学探头法)建立SS消费者的数据库,建立适合产品和品牌的合适方法和评价标准是一条快速或有效的提高产品安全与耐受性的重要方法^[10, 17, 22]。

3.2.2 加强生物标记物的研究—效应标记物、接触标记物^[9] 鉴于MCS的多发性和影响的普遍性,利用流行病学,确立其具体的效应标记物,进而开展病程和病理机制的研究。免疫相关标记物计有IFN- γ 、TNF- α 、IL-8、IL-10、MCP-1(单核细胞趋化蛋白-1); I相和II相解毒酶多态性,和ARE(抗氧化反应元件)-结合蛋白等^[2, 7, 18]。

3.2.3 加强分子生物学研究—人种差异、现场研究如易患性生物标记物 加强分子生物学研究—人种差异比如rNOS2A等具有一定的鉴别MCS的作用,更应当加强相应的分子生物学的相关研究^[2, 21],即探索不同人种之间MCS易患性的差异,特别随着中国经济的发展、人们生活水平的提高,对环境、健康的要求越来越高,深入阐明环境中相关化学物的健康影响十分重要。真正做到防治结合,造福人类健康事业^[23]。

•作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, et al. The Search for Reliable Biomarkers of Disease in Multiple Chemical Sensitivity and Other Environmental Intolerances[J]. Int J Environ Res Public Health, 2011, 8: 2770-2797.
- [2] De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, et al. Role of Polymorphisms of Inducible Nitric Oxide Synthase and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Idiopathic Environmental Intolerances[J]. Mediators of Inflammation, 2015, ID 245308: 1-10.
- [3] Tyne W, Little S, Spurgeon DJ, et al. Hormesis depends upon the life-stage and duration of exposure: examples for a pesticide and a nanomaterial[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2015, 120: 117-123.
- [4] Valcke M, Haddad S. Assessing human variability in kinetics for exposures to multiple environmental chemicals: a physiologically based pharmacokinetic modeling case study with dichloromethane, benzene, toluene, ethylbenzene, and m-xylene[J]. J Toxicol Environ Health A, 2015, 78(7): 409-431.
- [5] Becker D. Allergic contact dermatitis[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2013, 11(7): 607-619.
- [6] Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, et al. Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap (containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy[J]. Intern Med, 2014, 53: 151-154.
- [7] Pigatto PD, Minoia C, Ronchi A, et al. Allergological and toxicological aspects in a multiple chemical sensitivity cohort[J]. Oxidative Med Cellular Longevity, 2013, 12 pages, ID 356235.
- [8] Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, et al. The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption[J]. J Dermatol Sci, 2015, 78: 51-60.
- [9] Cullen MR, Redlich CA. Significance of individual sensitivity to chemicals: elucidation of host susceptibility by use of biomarkers in environmental health research[J]. Clin Chem, 1995, 41(12 Pt 2): 1809-1813.
- [10] Berardesca E, Farage M, Maibach H. Sensitive skin: an overview[J]. Int J Cosmet Sci, 2013, 35(1): 2-8.
- [11] Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, et al. Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensibility disorder[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 756: 179-188.
- [12] Skovbjerg S, Christensen KB, Ebstrup JF, et al. Negative effect is associated with development and persistence of chemical intolerance: a prospective population-based study[J]. J Psychosom Res, 2015, 78(5): 509-514.
- [13] Andersson L, Claeson AS, Nyberg L, et al. Brain responses to olfactory and trigeminal exposure in idiopathic environmental illness (IEI) attributed to smells—an fMRI study[J]. J Psychosom Res, 2014, 77(5): 401-408.
- [14] Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, et al. Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a (18)F-FDG PET/CT study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(5): 733-740.
- [15] Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, et al. Assessment

- of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy-recovery after olfactory stimulation: a case-control study[J]. *Environ Health Prev Med*, 2015, 20(3): 185-94
- [16] Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response[J]. *Mitochondrion*, 2014, 16: 7-17.
- [17] Kamide R, Misery L, Perez-Cullell N, et al. Sensitive skin evaluation in the Japanese population[J]. *J Dermatol*, 2013, 40(3): 177-181
- [18] Richters R, Falcone D, Uzunbajakava N, et al. What is sensitive skin? A systematic literature review of objective measurements[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2015, 28(2): 75-83.
- [19] 李利. 敏感性皮肤的研究现况[J]. *皮肤性病学诊疗杂志*, 2010, 17(5): 325-327.
- [20] Hillion M, Mijouin L, Jaouen T, et al. Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations[J]. *Microbiologyopen*, 2013, 2(6): 953-961.
- [21] Cui XY, Lu X, Hiura M, et al. Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patients with Multiple Chemical Sensitivity[J/OL]. *PloS One*, 2013, 8(8): e73708 [2015-08-01]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073708>.
- [22] Isoda K, Seki T, Inoue Y, et al. Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(2): 181-188.
- [23] Draelos Z, Hornby S, Walters RM, et al. Hydrophobically modified polymers can minimize skin irritation potential caused by surfactant-based cleansers[J]. *J Cos Dermatol*, 2013, 12: 314-321.

(收稿日期: 2015-09-08)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 陶黎纳)

(上接第407页)

- health after establishment of smoke-free bars and taverns[J]. *JAMA*, 1998, 280(22): 1909-1914.
- [33] Pearson J, Windsor R, El-Mohandes A, et al. Evaluation of the immediate impact of the Washington, D.C., smoke-free indoor air policy on bar employee environmental tobacco smoke exposure[J]. *Public Health Rep*, 2009, 124 Suppl 1: 134-142.
- [34] Arheart KL, Lee DJ, Dietz NA, et al. Declining trends in serum cotinine levels in US worker groups: the power of policy[J]. *J Occup Environ Med*, 2008, 50(1): 57-63.
- [35] 崔小波, 崔晓丽, 李春雨, 等. 北京市禁烟政府令实施效果分析[C]//中国健康教育中心. 中国烟草控制大众传播活动专家文章汇编. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 85-96.
- [36] 姚红岑, 郜艳晖, 叶小华, 等. 《广州市控制吸烟条例》实施效果评价[J]. *广东药学院学报*, 2014(4): 505-508.
- [37] 李翔, 郑频频, 傅华, 等. 《上海市公共场所控制吸烟条例》实施半年的效果评价[J]. *中国健康教育*, 2011, 27(10): 735-739.
- [38] 周曦斓. 《上海市公共场所控制吸烟条例》在网吧场所的实施效果评价[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [39] Menzies D, Nair A, Williamson PA, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places[J]. *JAMA*, 2006, 296(14): 1742-1748.
- [40] Larsson M, Boethius G, Axelsson S, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and health effects among hospitality workers in Sweden—before and after the implementation of a smoke-free law[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2008, 34(4): 267-277.
- [41] Gleich F, Mons U, Potschke-Langer M. Air contamination due to smoking in German restaurants, bars, and other venues—before and after the implementation of a partial smoking ban[J]. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13(11): 1155-1160.
- [42] Reduced hospitalizations for acute myocardial infarction after implementation of a smoke-free ordinance—City of Pueblo, Colorado, 2002–2006[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 57(51): 1373-1377.
- [43] 李伟霞, 傅华, 郑频频, 等. 上海市公共场所员工二手烟暴露现况及其对健康的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2009, 17(5): 479-481.

(收稿日期: 2015-05-06)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶、丁瑾瑜; 校对: 郑轻舟)