

特应性皮炎伴发毛周角化症相关因素分析

李梦杰¹,张曾云鸥¹,吴媛媛¹,蔡新颖¹,肖风丽^{1,2}

摘要 目的 研究中国汉族特应性皮炎(AD)患者伴发毛周角化症(KP)的影响因素,为AD的诊治提供依据。方法 自医院皮肤科及全国AD样本收集协作网收集的AD患者资料,应用统计学方法对各项数据进行分析。结果 共收集了2 956例AD患者,其中伴发KP者699例(23.6%)。分析显示,在性别、地域、慢性复发性皮炎、家族特应性疾病史、干皮症、掌纹症、眶周黑晕、鱼鳞病、出汗时瘙痒、白色划痕、疾病严重程度、发病类型方面,AD伴发KP与不伴发KP组间发病率有差异($P < 0.05$)。此外,地域、干皮症、掌纹症、眶周黑晕、鱼鳞病、白色划痕、皮损类型-肥厚型、疾病严重程度-中度,与AD伴发KP呈正相关($P < 0.05$)。其中地域(北方地区)、鱼鳞病、掌纹症、干皮症与AD伴发KP相关性较强。结论 北方地区、掌纹症、鱼鳞病、干皮症是AD伴发KP的危险因素。

关键词 皮炎;特应性;毛周角化症

中图分类号 R 758.23/011

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1305-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.024

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种常见的慢性炎症性皮肤病,以皮肤瘙痒及湿疹样变为主要表现,其病因复杂,发病机制涉及环境和遗传的交互作用^[1]。毛周角化症(keratosis pilaris, KP)表现为形态单一的角化性丘疹,伴有或不伴有不同程度周围红斑,最常见于四肢近端的伸侧表面。该病通常发生在儿童早期,易反复发作,一部分人随着年龄的增长会逐渐好转^[2]。KP常常发生在皮肤剥落和干燥的个体,如寻常型鱼鳞病或AD^[3]。该研究分析AD伴发KP的相关影响因素,为临床预测AD伴发KP患者的疾病发展及防治提供一定依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2005年11月—2015年5月,

2022-03-18接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81972926)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院皮肤病性病科,安徽医科大学皮肤病研究所,合肥 230022

²皮肤病学教育部重点实验室,合肥 230022

作者简介:李梦杰,女,硕士研究生;

肖风丽,女,主任医师,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: xiaofengli@126.com

在安徽医科大学第一附属医院皮肤科及全国AD样本收集协作网(包括全国30余家三甲医院皮肤科),共2 956例AD患者,年龄0.06~69(1.53 ± 4.59)岁,其中男性1 796例(%),女性1 159例(%),患者之间无血缘关系。由2名皮肤科副主任及以上医师通过病史、临床表现及辅助检查确诊,患者均符合1980年AD的Hanifin-Rajka诊断标准^[4]。病例收集得到安徽医科大学医学伦理委员会批准(编号:20150130),由患者本人或者患儿合法监护人签署知情同意书。

1.2 调查表设计 统一采用自制的AD流行病学调查表,由经过培训的流行病学调查员对每例患者和(或)其监护人进行详细的问卷调查,记录患者信息,并进行皮肤科专科检查。调查表内容包括患者一般情况、病史、发病年龄、症状和体征等。

1.3 病例分组 根据病例是否患KP将患者划分为AD伴发KP组和AD不伴发KP组。本研究采用Hanifin-Rajka诊断标准。根据SCORAD评分^[5]将AD患者分为轻度组(SCORAD ≤ 15 分)、中度组(15分 $<$ SCORAD ≤ 40 分)和重度组(SCORAD > 40 分);秦岭-淮河以南为我国南方地区,秦岭-淮河以北为我国北方地区。其余根据伴发体征情况分为“有”和“无”两组。皮损类型根据主要表现分为干燥、脂溢、肥厚、渗出四个类别,具体体征参考赵辨主编的《中国临床皮肤病学》^[6]。

1.4 统计学处理 所有数据经核对无缺失项后用Excel建立数据库,使用SPSS 25.0软件进行统计分析。AD有无伴发KP相关因素采用 χ^2 检验,将具有统计学意义的因素纳入二分类Logistic回归分析,分析AD有无伴发KP的影响因素。其中地域以“南方地区”,疾病严重程度以“轻度”,其他变量以“无”为基准进行比较,系数(β)为0,计算OR值和95%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 在2 956例AD患者中,男性患者1 796例(60.8%),女性患者1 159例(39.2%),男女比例为1.5:1;南方地区患者1 813例(61.3%),北

方地区患者1 143例(38.4%),比例为1.7:1;伴发KP患者699例(23.7%),不伴发KP患者2 256例(76.3%)。

2.2 AD伴发KP的单因素分析 性别、年龄、地域、慢性反复性皮炎、家族特应史、干皮症、鱼鳞病、

掌纹症、眶周黑晕、出汗时瘙痒、早年发病、白色划痕、发病类型、疾病严重程度与AD伴发KP分布差异均有统计学意义($P < 0.05$);剧烈瘙痒、个人特应史、早年发病、头皮皮炎、耳廓下裂隙体征与AD伴发KP分布差异无统计学意义。见表1。

表1 AD伴发KP相关因素的 χ^2 检验[n(%)]

变量	例数	AD伴发KP(n=699例)	AD不伴发KP(n=2 256例)	χ^2 值	P值
性别				6.09	0.14
男	1 796(60.78)	397(56.80)	1 399(62.01)		
女	1 159(39.22)	302(43.20)	857(37.99)		
地域				209.18	<0.01
南方	1 813(61.33)	266(38.05)	1 547(68.54)		
北方	1 143(38.67)	433(61.95)	710(31.46)		
剧烈瘙痒				3.02	0.82
是	2 915(98.61)	694(99.28)	2 221(98.40)		
否	41(1.39)	5(0.72)	36(1.60)		
慢性反复性皮炎				16.30	<0.01
是	2 842(96.14)	690(98.71)	2 152(95.35)		
否	114(3.86)	9(1.29)	105(4.65)		
个人特应史				0.01	0.945
是	1 162(39.31)	274(39.20)	888(39.34)		
否	1 794(60.69)	425(60.80)	1 369(60.66)		
家族特应史				9.93	0.002
是	2 035(68.84)	515(73.68)	1 520(67.35)		
否	921(31.16)	184(26.32)	737(32.65)		
干皮症				65.62	<0.01
是	2 266(76.66)	615(87.98)	1 651(73.15)		
否	690(23.34)	84(12.02)	606(26.85)		
掌纹症				134.95	<0.01
是	510(17.25)	222(31.76)	288(12.76)		
否	2 446(82.75)	477(68.24)	1 969(87.24)		
眶周黑晕				96.53	<0.01
是	596(20.16)	232(33.19)	364(16.13)		
否	2 360(79.84)	467(66.81)	1 893(83.87)		
鱼鳞病				311.93	<0.01
是	562(19.01)	293(41.92)	269(11.92)		
否	2 394(80.99)	406(58.08)	1 988(88.08)		
出汗时瘙痒				42.99	<0.01
是	1 978(66.91)	539(77.11)	1 439(63.76)		
否	978(33.09)	160(22.89)	818(36.24)		
早年发病				1.27	0.261
是	2 590(87.62)	621(88.84)	1 969(87.24)		
否	366(12.38)	78(11.16)	288(12.76)		
白色划痕				31.54	<0.01
是	705(23.85)	222(31.76)	483(21.40)		
否	2 251(76.15)	477(68.23)	1 774(78.60)		
发病类型 - 干燥				6.37	0.012
是	2 639(89.28)	606(86.70)	2 033(90.08)		
否	317(10.72)	93(13.30)	224(9.92)		
发病类型 - 肥厚				22.00	<0.01
是	333(11.27)	113(16.17)	220(9.75)		
否	2 623(88.73)	586(83.83)	2 037(90.25)		
发病类型 - 渗出				0.10	0.749
是	651(22.02)	157(22.46)	494(21.89)		
否	2 305(77.98)	542(77.54)	1 763(78.11)		
发病类型 - 脂溢				4.76	0.029
是	259(8.76)	47(6.72)	212(9.39)		
否	2 697(91.24)	652(93.28)	2 045(90.61)		
疾病严重程度				42.88	<0.01
轻度	273(9.24)	60(8.58)	213(9.44)		
中度	1 593(53.89)	309(44.21)	1 284(56.89)		
重度	1 090(36.87)	330(47.21)	760(33.67)		

表2 AD伴发KP相关因素的二分类 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI
性别(男)	0.115	0.100	1.322	0.250	1.122	0.922 ~ 1.365
地域(北方)	1.244	0.111	126.752	0.000	3.470	2.794 ~ 4.309
慢性反复性皮炎	0.875	0.393	4.495	0.026	2.399	1.110 ~ 5.182
家族特应史	0.033	0.111	0.87	0.768	1.033	0.831 ~ 1.285
干皮症	0.491	0.141	12.071	0.001	1.635	1.239 ~ 2.157
掌纹症	1.044	0.125	70.213	0.000	2.842	2.226 ~ 3.628
眶周黑晕	0.437	0.116	14.200	0.000	1.548	1.233 ~ 1.944
鱼鳞病	1.092	0.113	93.728	0.000	2.981	2.390 ~ 3.719
出汗时瘙痒	0.446	0.112	15.785	0.000	1.562	1.253 ~ 1.946
白色划痕	0.240	0.109	4.820	0.028	1.271	1.026 ~ 1.574
发病类型						
脂溢	0.005	0.190	0.001	0.978	0.995	0.685 ~ 1.444
干燥	0.204	0.162	1.581	0.209	0.815	0.593 ~ 1.121
肥厚	0.337	0.161	4.396	0.036	1.401	1.022 ~ 1.920
疾病严重程度						
轻度	-0.095	0.188	0.257	0.612	0.909	
中度	-0.235	0.107	4.847	0.028	0.791	0.628 ~ 1.315
重度	-3.905	0.470	69.166	0.000	0.020	0.641 ~ 0.975

比较基准:性别以“女性”;地区以“南方”;疾病严重程度以“轻度”;其他变量以“否”

2.3 影响 AD 伴发 KP 的二分类 Logistic 回归分析

以 AD 伴发 KP 为因变量,将通过 χ^2 检验得到的有统计学差异的($P < 0.05$)因素作为自变量,纳入有二分类 Logistic 回归模型。结果显示,地域、干皮症、鱼鳞病、掌纹症、眶周黑晕、鱼鳞病、出汗时瘙痒、白色划痕、发病类型、疾病严重程度分别与 AD 伴发鱼鳞病呈正相关($P < 0.05$)(表 2)。其中,地域(北方地区)、掌纹症、干皮症和鱼鳞病等因素与 AD 伴发 KP 强烈关联。

3 讨论

KP 又名毛发苔藓,是一种良性遗传性皮肤病。研究^[7]表明,约 39% 的 KP 患者具有明确的家族史,提示其常染色体显性遗传特性。有研究表明丝聚蛋白突变可能通过下调皮脂腺细胞增殖,引起皮脂腺萎缩,破坏上皮屏障而导致 KP^[8],丝聚蛋白突变也是 AD 的常见诱发因素之一。伴发 KP 的 AD 患者的疾病表现与不伴发 KP 的 AD 患者不同,伴发 KP 样丘疹的 AD 患者对 5% 硫酸镍有脓疱斑贴试验反应,而不伴发 KP 的 AD 患者无反应^[8]。丘疹性早熟是一种 KP 变异,该皮损广泛出现在小于 18 个月孩子的脸颊和四肢。对 11 例患者的研究^[3]表明,丘疹性早熟的病变比 KP 更严重、皮损范围更广,发病时间也更早;与其他 KP 亚型相比,丘疹性早熟似乎并不遗传,但它似乎与 AD 有更强的相关性。AD、寻常鱼鳞病和 KP 是 3 种以干燥为表现的明显屏障改变的儿童皮肤病^[9],其中 KP 是糖尿病儿童的常

见病,有研究表明皮肤干燥可能起着重要作用。李春晓等^[10]收集了 213 例 AD 儿童患者,经统计分析显示约半数的患者身上出现 KP 的疾病特征。

本研究中,地域是 AD 伴发 KP 关联度最强的因素,城市地区、季节气候、温度湿度等均是 AD 的影响因素。本研究中,与南方地区 AD 患者相比,北方地区的 AD 患者更易患 KP,因而北方地区是 AD 伴发 KP 的危险因素,Logistic 回归分析中地域 OR 值为 3.470。寒冷和干燥的气候会加重 KP,这与北方气温偏低、环境干燥有关系。KP 在冬季容易发作,通常在夏季有所改善,这与 AD 的发作时间很相似,发现近 50% 的患者在冬季出现 KP 恶化,同样地,在相对湿度更高、紫外线指数更高、平均温度更高、降水更少的地区湿疹患病率明显降低^[11],所以地域与 AD 伴发 KP 的患病率有明显相关。

在本次研究中,相比较地域因素,AD 伴发 KP 的次要关联因素是鱼鳞病。AD 和鱼鳞病重叠的发病原因是丝聚蛋白由基因突变引起皮肤屏障缺陷和(或)体内获得性免疫缺陷,因此 AD 和鱼鳞病的患者罹患哮喘和过敏症的风险更高^[12]。基因 *abca12* 的突变会导致神经酰胺等脂质运输障碍,角质套膜形成障碍,由此带来的皮肤屏障结构损害会导致寻常型鱼鳞病的发生^[13],神经酰胺的异常也是研究 AD 发病机制的热点之一。

干皮症对于 AD 患病率有一定影响。本研究中,与无干皮症的 AD 患者相比,有干皮症的 AD 患者更易患 KP,Logistic 回归分析中干皮症 OR 值为

1. 635。干皮症是 AD 的特有表现,该表现与患者洗浴习惯并无明显关系,说明 AD 患者的干皮症可能与其机体内部的易感因素有关,如 AD 患者的皮肤屏障功能障碍等^[14]。

掌纹症对于 AD 患病率及疾病程度都有重要关系。本研究中,与无掌纹症的 AD 患者相比,有掌纹症的 AD 患者更易患 KP, Logistic 回归分析中掌纹症 OR 值为 2.842。伴有掌纹症的 AD 患儿以中重度 AD 皮炎表型多见,推测掌纹症可能是与 AD 严重程度密切相关的临床表型,掌纹症是 AD 诊断过程中常见的症状^[15],表明掌纹症是一个需要早期加强管理的 AD 的临床特征。

参考文献

- [1] 房灵,吴延延,刘龙丹,等. PRKAG2 多态性与特应性皮炎的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(6):804-8.
- [2] Hosking A M, Elsensohn A, Makdisi J, et al. Keratosis pilaris rubra with mucin deposition[J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45(12):958-61.
- [3] Wang J F, Orlov S J. Keratosis pilaris and its subtypes: associations, new molecular and pharmacologic etiologies, and therapeutic options[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(5):733-57.
- [4] Akan A, Dibek-Mısırlıoğlu E, Civelek E, et al. Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(2):175-81.

- [5] Listed N. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the european task force on atopic dermatitis[J]. *Dermatology*, 1993,186(1):23-31.
- [6] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2版. 江苏:凤凰科学技术出版社,2017:736-7.
- [7] 肖月,郝丹,李焰梅,等. 尼洛替尼致毛周角化病 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2021,35(4):442-3.
- [8] Gruber R, Sugarman J L, Crumrine D, et al. Sebaceous gland, hair shaft, and epidermal barrier abnormalities in keratosis pilaris with and without filaggrin deficiency[J]. *Am J Pathol*,2015,185(4):1012-21.
- [9] Del Pozzo-Magana B R, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castrellón P, et al. Common dermatoses in children referred to a specialized pediatric dermatology service in Mexico; a comparative study between two decades[J]. *ISRN Dermatol*,2012,2012:351603.
- [10] 李春晓,姜承易,余红,等. 213 例儿童特应性皮炎临床及病理特点分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2016,32(3):161-4.
- [11] 岳虹. 婴儿特应性皮炎发病的相关因素分析[D]. 沈阳:中国医科大学,2020.
- [12] Hassani B, Isaian A, Shariat M, et al. Filaggrin gene polymorphisms in Iranian ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis patients[J]. *Int J Dermatol*,2018,57(12):1485-91.
- [13] 刘韵祎,张嘉文,刘子菁,等. 神经酰胺与相关皮肤病的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2020,36(10):626-30.
- [14] 郭金竹,李邻峰. 门诊湿疹皮炎患者干皮症调查[J]. 临床皮肤科杂志,2012,41(3):143-5.
- [15] Thyssen J P, Godoy-Gijon E, Elias P M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease[J]. *Br J Dermatol*,2013,168(6):1155-66.

Analysis of related factors of atopic dermatitis with keratosis pilaris

Li Mengjie¹, Zhangzeng Yunou¹, Wu Yuanyuan¹, Cai Xinying¹, Xiao Fengli^{1,2}

¹Dept of Dermatology and Venereology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Institute of Dermatology, Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Key Laboratory of Dermatology Ministry of Education, Hefei 230022)

Abstract Objective To study the influencing factors of atopic dermatitis (AD) patients with keratosis pilaris (KP) in Chinese Han population, and to provide a basis for the diagnosis and treatment of AD. **Methods** The data of AD patients collected from the hospital dermatology department and the national AD sample collection network were analyzed by statistical methods. **Results** A total of 2 956 AD patients were collected, of which 699 (23.6%) were associated with KP. Analysis showed that in terms of gender, region, chronic repetitive dermatitis, family history of atopic diseases, xeroderma, palm prints, periorbital black halo, ichthyosis, itching during sweating, white scratches, disease severity, onset in terms of types, there was a difference in the incidence of AD with KP and without KP ($P < 0.05$). In addition, geographic area, xeroderma, palm pattern, periorbital black halo, ichthyosis, white scratches, skin lesion type-hypertrophic type, disease severity-moderate were positively correlated with KP associated with AD ($P < 0.05$). Among them, the region (northern region), ichthyosis, palm pattern, xeroderma were strongly correlated with AD associated with KP. **Conclusion** Northern areas, palm pattern, ichthyosis and xeroderma are risk factors for AD with KP.

Key words dermatitis; atopic; keratosis pilaris