

空气污染与相关皮肤病的关系及防治进展

王小燕 Juliandri 马仁燕 周炳荣 综述, 许阳 审核

(南京医科大学第一附属医院皮肤科 江苏 南京 210029)

[摘要]随着城市化、工业化进程,空气污染日益严重,而空气污染物中各种颗粒物及其他物质对多种疾病患病率、致死率均有影响,其中对于皮肤的影响亦日趋受重视。本文就空气污染物与相关皮肤病的关系及防治方法的基础、临床研究结果进行综述。

[关键词]空气污染;皮肤肿瘤;银屑病;痤疮;脱发;特应性皮炎

[中图分类号]R751 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2018)01-0145-04

Relationship between Air Pollution and Related Skin Diseases and Progress in Prevention and Treatment

WANG Xiao-yan, Juliandri, MA Ren-yan, ZHOU Bing-rong, XU Yang

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: With the process of urbanization and industrialization, air pollution is becoming more and more serious. Air pollutants, such as particulates and other substances, have an impact on the morbidity and mortality of many diseases, among them, the influence on skin is becoming increasingly important. This article reviews the basic and clinical results of air pollutants, skin effects and related prevention and treatment methods.

Keywords: air pollution; skin cancer; psoriasis; acne; alopecia; atopic dermatitis

现代社会发展迅速,工业日益发达,空气污染日趋严重,严重影响人类身心健康,各类系统性疾病患病率不断增高。而皮肤是人体最直接接触空气中各种物质的器官,有文献报道空气污染物中一些细颗粒可通过毛囊进入皮内^[1],空气污染程度对皮肤的影响日趋受到重视。本文就空气污染及其对皮肤状态的影响、相关临床、基础研究结果作一综述。

1 空气污染物概况及其组成

空气污染与健康密切相关,室内外的空气污染组成成分存在一定差别,室外空气污染物主要成分为颗粒物(particulate matter, PM)、臭氧、二氧化氮、二氧化硫和一氧化碳;而室内空气污染成分则主要为烟草、烟雾、氡气、一氧化碳、二氧化碳及可溶性有机物(volatile organic compounds, VOC)^[2]。PM是一种包括颗粒污染物(烟雾、烟草、烟、烟尘等)、各种粉尘、生物污染物(花粉、室内屋尘螨变应原等)的复杂混合物,根据颗粒大小可分为三种类型,包括PM₁₀、PM_{2.5}和超细颗粒(Ultrafine particles, UFPs)^[3]。

PM₁₀是指空气动力直径小于10 μm可被吸入的颗粒,由粉尘、工业排放物和机动车尾气组成^[4]。PM_{2.5}为细颗粒物,是指空气动力直径小于2.5 μm的大气颗粒物,其本身是一种污染物,也是重金属、多环芳烃等有毒物质的载体,可进入人体肺泡或血液循环系统,引起呼吸系统和心血管系统疾病^[5]。UFPs是指直径小于100nm,吸入后可沉积在肺部肺组织内^[6]。臭氧暴露可引起氧化应激,使表皮中出现脂质氧化副产物丙二醛及氧化的蛋白质^[7],损伤皮肤屏障。臭氧还可引起小鼠表皮细胞应激,增加热休克蛋白(Hot shock protein, HSP)-32、70和27、NF-κB以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达^[8]。烟草烟雾(Cigarette smoke, CS)是一种气溶胶,含有大量自由基和一氧化氮,其中多环芳烃(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)参与诱发皮肤的氧化应激反应。

2 与空气污染相关的皮肤病

诸多研究均显示空气污染影响人体健康,除了心血管、呼吸系统疾病^[9]、神经系统退行性疾病以外^[10],空气

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81301384);中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会-LEO皮肤研究基金(2016)

通信作者:许阳,南京医科大学第一附属医院皮肤科副主任医师、副教授、硕士生导师;研究方向:损美性皮肤病的综合治疗及激光美容;E-mail:Cardioos@163.com

污染亦可影响多种皮肤病的发生发展,包括皮肤肿瘤、特应性皮炎、银屑病及痤疮、脱发等碍容性疾病。

2.1 皮肤肿瘤:PM是皮肤癌尤其是恶性黑色素瘤发生的高危因素。黑碳是一种机动车来源的UFPs,流行病学研究发现未特别治理黑碳时期聘用的工人中黑素瘤的标化发病比(standardized incidence ratio, SIR)为355,而在治理之后SIR则降至185。但目前尚无研究发现黑碳与皮肤非黑色素瘤性皮肤肿瘤之间的关联^[11]。烟草烟雾和紫外线的协同作用可促进IL-1 α 、IL-6、IL-8、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)-4因子的分泌,进而刺激角质细胞增殖,增加罹患皮肤鳞状细胞癌风险。在分子水平,CS可通过ROS的诱导产生氧化应激,造成成纤维细胞氧化DNA损伤,使得DNA损伤修复减缓,从而影响皮肤肿瘤发生^[12]。PAHs可经吸入、直接透皮吸收等途径进入人体^[13],FVB/N小鼠模型局部皮肤外抹PAHs混合物后乳突状瘤、鳞状细胞癌的发病率均明显增高^[14]。

2.2 特应性皮炎(Atopic Dermatitis, AD):多项研究提示空气污染会增加罹患AD的风险并加重AD的症状,而减少污染则有利于AD的治疗。Kim等^[15]发现空气污染物中PM、气体和VOCs可加剧AD症状,PM10和PM2.5浓度每增加1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ AD患者症状相应增加0.44%和0.67%,而治疗AD时则需尽量减少暴露于污染的空气中概率。有研究发现幼儿园室内PM10浓度从(182.7 \pm 23.68) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 降至(73.4 \pm 22.05) $\mu\text{g}/\text{m}^3$,AD患儿湿疹面积和严重程度评分(eczema area and severity index, EASI)从2.37降至1.19,AD累及的体表面积从7.06%减少至4.22%^[16]。

2.3 痤疮:空气污染可促进皮脂分泌,加剧痤疮的发展过程^[17-18]。研究发现吸烟者粉刺中IL-1 α 和脂类过氧化物含量高于非吸烟者^[19]。存在于烟草烟雾中的苯并芘(benzo(a)pyrene, BaP)可与角质形成细胞的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)结合,BaP-AhR复合体转入细胞核后,AhR核转运蛋白与BaP-AhR复合体结合,诱导细胞色素P450酶家族尤其亚家族多肽1转录(cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1, CYP1A1)的表达。CYP1A1可将PAHs转化成醌类,诱导ROS生成,促进角质形成细胞分泌TNF- α 和IL-8,继而加剧痤疮炎症反应^[20]。

2.4 脱发:长期吸烟者前额头发脱落更明显^[21]。并且每日吸烟数和吸烟强度与雄激素性脱发(Androgenetic alopecia, AGA)症状呈正相关,吸烟者AGA相对危险度为1.77,而非吸烟者仅为1.0,每日吸烟超过20支者则增至2.34^[22]。CS暴露使小鼠毛球中色素合成明显减少,毛囊和毛球中的细胞凋亡则明显增加,在其饮用水中加入抗氧化

剂N-半胱氨酸(NAC)则可逆转这一过程,提示CS通过氧化应激参与脱发的发生,而改善氧化应激有助于AGA治疗^[23]。

2.5 银屑病:诸多研究发现男性吸烟者银屑病发病风险增加^[24],病情严重程度与吸烟数量呈剂量依赖性^[25]。另一项同卵双生子中研究表明,幼年及中年暴露于CS的人群更易出现银屑病^[26]。此外,吸烟亦可降低银屑病患者对治疗的反应^[27]。体内外实验中柴油机废气、CS以及PM中的PAHs均可通过与AhR的结合促进Th-17分化^[28],PM亦可促进角质形成细胞分泌TNF- α 和IL-8,加重银屑病病情。CS可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),包括ERK1/2和JNK,促进早期生长反应因子(early growth response, Egr)-1(Egr-1)转录与转移,参与银屑病发病过程。此外,BaP亦可上调IL-8的产生^[20]。

2.6 其他皮肤疾病:一项研究发现臭氧浓度每增加10 mg/m^3 ,于皮肤科急诊就诊的荨麻疹、湿疹和接触性皮炎患者数分别增加3.84%、2.86%和3.22%^[29]。提示空气污染与过敏性疾病的发生存在相关性。

3 空气污染与皮肤老化

皮肤老化暴露组(skin ageing exposome)是指人从出生到死亡接触到的可引起皮肤老化的多种外源性和内源性因素、各种因素之间的相互作用以及人体对这些因素的反应,其中包括了空气污染及吸烟^[30]。对不同人种的研究发现空气中NO₂浓度每升高10 mg/m^3 ,德国女性脸部日光性黑子数目增加25%,而中国女性增加24%^[31]。一项中国临床横断面调查发现高PM2.5区域的女性更容易出现日光性黑子,其脸部和手背部日光性黑子的数目分别是低PM2.5区域女性的1.48倍和2.8倍^[32]。另外细胞学实验中发现25 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ CS提取物溶液处理成纤维细胞后,MMP-1、MMP-3表达明显增高,而I型、III型胶原分泌下降达40.1%^[33],提示了污染加重老化的可能性相关机制。

4 空气污染与皮肤敏感

敏感性皮肤的概念最初由Kligman等^[34]提出,发病机制被认为与屏障功能紊乱、皮肤感觉神经失调、血管反应性增高以及免疫和炎症反应有关。现有研究发现^[35]亚洲人群较白种人群敏感性皮肤发生比例更高,究其原因,研究者推测可能是敏感性皮肤普遍存在皮肤屏障功能缺陷,对空气污染更为敏感。臭氧、PM可通过AhR受体激活途径,产生氧化应激,进一步诱导下游炎症,但具体机制尚须进一步细胞及动物研究证实。

5 抗PM物质及防治进展

5.1 清洁与防晒:适度清洁有助于减少皮肤表面颗粒负荷,减少透皮吸收,从而可以缓解空气污染对皮肤所致的损害。

另外滋润剂可减少透皮水分丢失和增强皮肤屏障功能。有文献报道,紫外线可加剧空气污染对皮肤的损伤^[36],故适度清洁、充分滋润及广谱防晒亦可减缓空气污染对皮肤的损伤。

5.2 抗氧化与抗炎:原花青素(Oligomeric Proanthocyanidins, OPC)可抑制一氧化氮合成,并且通过抑制NF- κ B信号通路从而改善内毒素诱发的巨噬细胞免疫应答,继而发挥抗炎效应^[37-38]。临床已有研究将OPC单用或与白藜芦醇联合用于缓解皮肤老化^[39]。咖啡酸苯乙酯是一种抗炎和抗氧化剂,可明显减少PM引起的TNF- α 和ROS的生成,缓解上皮细胞内的炎症反应^[40]。另有研究发现脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone, DHEA)可通过抑制粘附、减少ROS和亚硝酸盐生成,从而缓解PM和纳米颗粒诱导的上皮细胞内炎症。红细胞分化调控因子(erythroid differentiation regulator-1, Erdr-1)被促炎因子IL-18负调控,具有抗炎作用。上述研究均提示OPC、咖啡酸苯乙酯、DHEA以及Erdr-1这类抗氧化剂和抗炎药物可用以减缓PM引起的相关皮肤疾病治疗。

5.3 抗AhR物质:PAHs可结合角质形成细胞和黑素细胞表面AhR受体,造成氧化应激、免疫反应并因此导致炎症性衰老、胶原降解、色素合成甚至皮肤癌变,AhR拮抗剂如E/Z-2-benzylidene-5,6-dimethoxy-3,3-dimethylindan-1-one(BBDI)在体内外实验中均被证实可通过抑制CYP1A1、COX-2和MMP-1基因表达,有效阻断上述反应^[41]。提示含有AhR拮抗剂的护肤品可通过抑制AhR受体激活,阻断紫外线和空气污染对皮肤的不良影响。

6 小结

综上所述,空气污染中颗粒物及其他成分可导致诸多皮肤疾病及异常状态的发生,其相关机制与氧化应激及炎症激活有关,确切机制有待更多基础和临床研究证实,对于防治空气污染所致的皮肤损害,除适当清洁、防晒及增强皮肤屏障外,多种具有抗氧化、抗炎特性的物质具有一定作用,新近出现的AhR受体拮抗剂及新分子药物已经证实具有一定改善和治疗作用,具有广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1]Magnani ND,Muresan XM,Belmonte G,et al.Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure[J].Toxicol Sci,2016,149(1):227-236.
- [2]Lee SY,Chang YS,Cho SH. Allergic diseases and air pollution[J].Asia Pac Allergy, 2013,3(3):145-154.
- [3]Stone V,Miller M R,Clift M,et al.Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge[J].Environ Health Perspect,2017,125(10):106002.
- [4]Guarnieri M,Balmes JR.Outdoor air pollution and asthma[J].Lancet,2014,383 (9928):1581-1592.
- [5]Pelucchi C,Negri E,Gallus S,et al.Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies[J].BMC Public Health, 2009,9(1):453.
- [6]Geiser M,Rothen-Rutishauser B,Kapp N,et al.Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells[J].Environ Health Perspect,2005,113(11):1555-1560.
- [7]Weber SU,Thiele JJ,Cross CE,et al.Vitamin C,uric acid,and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure[J].J Invest Dermatol,1999,113(6):1128-1132.
- [8]Fortino V,Maioli E,Torricelli C, et al. Cutaneous MMPs are differently modulated by environmental stressors in old and young mice[J].Toxicol Lett,2007,173 (2):73-79.
- [9]Li P,Xin J,Wang Y,et al.The acute effects of fine particles on respiratory mortality and morbidity in Beijing,2004-2009[J].Environ Sci Pollut Res Int, 2013,20(9):6433-6444.
- [10]Block ML,Elder A,Auten RL,et al.The outdoor air pollution and brain health workshop[J].Neurotoxicology,2012,33(5):972-984.
- [11]Puntoni R,Ceppi M,Gennaro V,et al.Occupational exposure to carbon black and risk of cancer[J].Cancer Causes Control,2004,15(5):511-516.
- [12]Sauvaigo S, Bonnet-Duquenois M,Odin F,et al.DNA repair capacities of cutaneous fibroblasts:effect of sun exposure,age and smoking on response to an acute oxidative stress[J].Br J Dermatol,2007,157(1):26-32.
- [13]Liao CM,Chiang KC.Probabilistic risk assessment for personal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in Taiwanese temples[J].Chemosphere,2006,63(9):1610-1619.
- [14]Siddens LK,Larkin A,Krueger SK, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons as skin carcinogens:comparison of benzo[a]pyrene,dibenzo[def,p]chrysene and three environmental mixtures in the FVB/N mouse[J].Toxicol Appl Pharmacol,2012,264 (3):377-386.
- [15]Kim J,Kim EH,Oh I, et al.Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution[J].J Allergy Clin Immunol,2013,132(2):495-498.
- [16]Kim HO,Kim JH,Cho SI,et al.Improvement of atopic dermatitis severity after reducing indoor air pollutants[J].Ann Dermatol,2013,25(3):292-297.
- [17]Nouveau-Richard S,Zhu W,Li YH,et al.Oily skin:specific features in Chinese women[J].Skin Res Technol,2007,13(1):43-48.
- [18]Lefebvre MA,Pham DM,Boussouira B,et al.Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico[J].Int J Cosmet Sci,2015,37(3):329-338.
- [19]Yang YS,Lim HK,Hong KK,et al.Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne[J].Ann Dermatol,2014,26(1): 11-16.
- [20]Tsuiji G,Takahara M,Uchi H,et al.An environmental contaminant,benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via

- the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway[J]. J Dermatol Sci, 2011, 62(1): 42-49.
- [21] Gatherwright J, Liu MT, Amirlak B, et al. The contribution of endogenous and exogenous factors to male alopecia: a study of identical twins[J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 131(5): 794e-801e.
- [22] Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(11): 1401-1406.
- [23] D'Agostini F, Balansky R, Pesce C, et al. Induction of alopecia in mice exposed to cigarette smoke[J]. Toxicol Lett, 2000, 114(1-3): 117-123.
- [24] Kavli G, Forde OH, Arnesen E, et al. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985, 291(6501): 999-1000.
- [25] Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study[J]. Arch Dermatol, 1999, 135(12): 1479-1484.
- [26] Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, et al. Smoking and risk for psoriasis: a population-based twin study[J]. Int J Dermatol, 2016, 55(2): e72-e78.
- [27] Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis of the extremities[J]. Br J Dermatol, 1996, 135(5): 859-860.
- [28] van Voorhis M, Knopp S, Julliard W, et al. Exposure to atmospheric particulate matter enhances Th17 polarization through the aryl hydrocarbon receptor[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82545.
- [29] Xu F, Yan S, Wu M, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(1): 224-225.
- [30] Krutmann J, Bouloc A, Sore G, et al. The skin aging exposome[J]. J Dermatol Sci, 2017, 85(3): 152-161.
- [31] Huls A, Vierkotter A, Gao W, et al. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentigines: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(5): 1053-1056.
- [32] Peng F, Xue CH, Hwang SK, et al. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(2): 355-360.
- [33] Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract[J]. Arch Dermatol Res, 2000, 292(4): 188-194.
- [34] Farage MA, Maibach HI. Sensitive skin: closing in on a physiological cause[J]. Contact Dermatitis, 2010, 62(3): 137-149.
- [35] Misery L, Boussetta S, Nocera T, et al. Sensitive skin in Europe[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(4): 376-381.
- [36] Burke K E, Wei H. Synergistic damage by UVA radiation and pollutants[J]. Toxicol Ind Health, 2009, 25(4-5): 219-224.
- [37] Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. Toxicology, 2000, 148(2-3): 187-197.
- [38] Terra X, Valls J, Vitrac X, et al. Grape-seed procyanidins act as antiinflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NFkB signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(11): 4357-4365.
- [39] 程树军, 秦瑶, 潘芳. 组合体外与临床测试评价植物抗氧化剂抗老化功效[J]. 中国食品卫生杂志, 2014(3): 213-217.
- [40] Weber SU, Thiele JJ, Cross CE, et al. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure[J]. J Invest Dermatol, 1999, 113(6): 1128-1132.
- [41] Tigges J, Haarmann-Stemmann T, Vogel CF, et al. The new aryl hydrocarbon receptor antagonist E/Z-2-benzylindene-5,6-dimethoxy-3,3-dimethylindan-1-one protects against UVB-induced signal transduction[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(2): 556-559.

[收稿日期] 2017-08-07 [修回日期] 2017-12-30
编辑/李阳利

纳米粒子添加剂对RPDS基托树脂机械性能的研究进展

翟羽翔¹ 综述, 陈林² 审校

(1. 遵义医学院 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医学院附属口腔医院修复科 贵州 遵义 563003)

[摘要]材料学的发展促进口腔修复学的发展甚至飞跃, 其中口腔传统修复材料影响口腔微生态的改变。近年来, 许多学者对可摘局部义齿(removable partial dentures, RPDs)基托树脂的改性做出了大量研究。纳米粒子因具有光、磁、催化以及润滑等独特性质, 作为填充材料有望提高材料的韧性、刚性及硬度, 并同时具备抗菌性。因此, 出现了许多改性RPDs基托树脂, 其中之一是在树脂基托中加入纳米粒子添加剂以增强其抗菌性及机械性能, 而良好的机械性能是RPDs发挥功能作用的前提保障。本文就加入纳米粒子添加剂后的RPDs基托树脂修复材料机械性能的研究进展综述如下, 为口腔临床医生口腔修复材料的选择提供参考。

[关键词]可摘局部义齿; 改性树脂基托; 抗菌剂; 机械性能

[中图分类号]R783.6 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2018)01-0148-03