

· 临床诊疗提示 ·

砷角化病患者皮肤临床表现及病理分析并文献复习

刘勇, 纪华安, 蒋延英

【摘要】 目的 探讨砷角化病患者的皮肤临床表现、实验室检查、病理学检查特点、治疗及转归。**方法** 收集2010年3月—2015年1月天津市第三中心医院收治的砷角化病患者20例为研究对象, 回顾性分析其皮肤临床表现、实验室检查、病理学检查结果、治疗及转归并复习相关文献。**结果** 20例患者中14例患者出现掌跖角化过度, 12例患者躯干四肢出现散在点状、疣状、皮角样、角化斑片样皮损, 其中6例出现鲍温病、6例出现鳞状细胞癌、2例出现反复难愈性皮肤溃疡, 11例患者出现皮肤疣状增生物, 8例患者全身皮肤颜色加深, 6例患者指、趾甲变色, 部分伴有白色横纹, 6例患者出现瘙痒、针刺样疼痛等症状, 3例患者出现口腔溃疡, 4例患者出现其他系统症状; 18例血砷及尿砷水平升高, 3例患者血小板计数(PLT)下降, 2例患者血肌酐水平升高; 掌跖角化区域皮损病理学检查可出现多样性变化; 二巯基丙磺酸钠、阿维A治疗有效, 伴发鲍温病及鳞状细胞癌患者行Mohs'显微外科手术治疗, 复发率较低。**结论** 砷角化病患者少见且接触途径多样, 皮损特点及皮肤临床表现多样化, 实验室检查具有特异性, 诊断主要依靠病史询问、皮肤临床表现及实验室检查; 药物联合手术治疗预后更佳。

【关键词】 砷中毒; 皮肤角化病, 掌跖; 病理状态, 体征和症状

【中图分类号】 R 599.4 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.06.020

刘勇, 纪华安, 蒋延英. 砷角化病患者皮肤临床表现及病理分析并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(6): 720-723. [www.chinagp.net]

Liu Y, Ji HA, Jiang YY. Patients with arsenical keratosis: clinical manifestations and clinicopathological analysis and literature review [J]. Chinese General Practice, 2016, 19(6): 720-723.

Patients With Arsenical Keratosis: Clinical Manifestations and Clinicopathological Analysis and Literature Review LIU Yong, Ji Hua-an, JIANG Yan-ying. Department of Dermatological, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical manifestations, laboratory inspection, pathological characteristics, treatment and outcome. **Methods** Enrolled 20 subjects with arsenical keratosis who were admitted into Tianjin Third Central Hospital from March 2010 to January 2015. A retrospective analysis was made on their clinical manifestations, laboratory examination, pathological characteristic, treatment and outcome. **Results** Among the 20 patients, 14 had hyperkeratosis of palms and soles; 12 had disperse punctiform, verrucous, cutaneous horn alike and keratinized patch skin lesions on four limbs; 6 patients had Bowen disease; 6 patients had squamous cell carcinoma; 2 patients had recurrent refractory skin ulcer; 11 patients had verrucous hyperplasia; 8 patients saw skin color deepen all over the body; 6 patients saw the color of their nails change with white cross grain on the nails of several patients; 6 patients had pruritus and needling-like pain; 3 patients had ulceration in oral cavity; 4 patients had symptoms of other body systems; 18 patients had elevated blood arsenic and urine arsenic levels; 3 patients saw blood platelet count decrease; 2 patients had elevated creatinine level; diversified changes were found by histopathological examination; sodium dimercaptosulphonate and acitretin were effective, and patients who were complicated with Bowen disease and squamous-cell carcinoma and underwent Mohs' microsurgical treatment had low recurrence rate. **Conclusion**

Patients with arsenical keratosis are rare and causes are various. Patients have diverse skin lesion characteristics and skin clinical symptoms. Laboratory examination had specificity, and the diagnosis mainly relies on consultation of medical history, clinical manifestations and laboratory examination. Prognosis of patients receiving both drug therapy and surgery is better.

【Key words】 Arsenic poisoning; Keratoderma, palmoplantar; Pathological conditions, signs and symptoms

作者单位: 300170 天津市第三中心医院皮肤科(刘勇), 病理科(蒋延英); 天津中医药研究院附属医院病理科(纪华安)
通信作者: 刘勇, 300170 天津市第三中心医院皮肤科;
E-mail: liuyongj@163.com

砷角化病是慢性砷中毒的皮肤症状之一, 是由于摄入过量的砷引起的皮肤疾病, 见于饮用含砷量高的水、服用含砷的药物以及职业性接触砷剂的人群^[1]。本研究统计文献证实, 随着我国生活水平的提高、清洁水源及职业防护意识的加强, 饮水及职业因素引起的砷角化病比例较低, 而临床工作中遇到的

源性神经角化病比例较高^[2-20]，应该引起临床医生的高度重视。神经角化病被用作药物或毒物有近4 000年的历史，在祖国医学历史上占有一席之地，应用不当或滥用是导致源性神经角化病发病率高的主要原因^[10]。由于本病较为少见，在临床上又易于与其他疾病混淆，从而误诊率较高。本研究对天津市第三中心医院近5年收集的20例神经角化病患者的临床资料进行回顾性分析，探讨该病的皮肤临床表现、实验室检查、病理学检查特点、治疗及转归，以利于以后对该病的诊断及治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2010年3月—2015年1月天津市第三中心医院收治的神经角化病患者20例为研究对象，诊断依据为临床表现、实验室检查及病理学检查，其中男14例，女6例；年龄28~65岁，平均年龄39岁；病程5~11年，平均病程7年；11例(55%)有银屑病史，5例(25%)有工业接触史，4例(20%)原因不明。

1.2 方法 回顾性分析神经角化病患者的皮肤临床表现、实验室检查、病理学检查结果、治疗及转归。疗效判定标准：痊愈：皮损消失；显效：皮损消退>70%；有效：皮损消退30%~70%；无效：皮损消退<30%。

2 结果

2.1 皮肤临床表现 主要皮肤临床表现为：14例患者出现掌跖角化过度，手足皮肤增厚，粗糙干燥，可见硬实丘疹及角化斑片；12例患者躯干四肢出现散在点状、疣状、皮角样、角化斑片样皮损，其中6例出现鲍温病、6例出现鳞状细胞癌、2例出现反复难愈性皮肤溃疡；11例患者出现皮肤疣状增生；8例患者全身皮肤颜色加深，可见弥漫性色素沉着斑，呈铅灰至淡黑色，同时杂点状色素脱失斑；6例患者指、趾甲变色，呈淡灰色，缺乏光泽，变形增厚，呈分层结构，部分伴有白色横纹(又称米氏线)或楔状缺损；6例患者出现瘙痒、针刺样疼痛等症状；3例患者出现口腔溃疡，经久不愈；4例患者出现其他系统症状，如2例出现恶心、呕吐等消化系统症状，2例出现头晕、头痛、定向障碍等神经系统症状，其中1例伴发周围神经炎(见图1~7，本文图1~11等彩图见本刊官网www.chinagp.net电子期刊相应文章附件)。



图1 掌跖角化过度，皮肤增厚粗糙，散在疣状增生
Figure 1 Palms hyperkeratosis, thick and rough skin, disperse verrucous hyperplasia

图2 指、趾甲白色横纹(又称米氏线)

Figure 2 White cross grain (Mees' lines) appear in nails

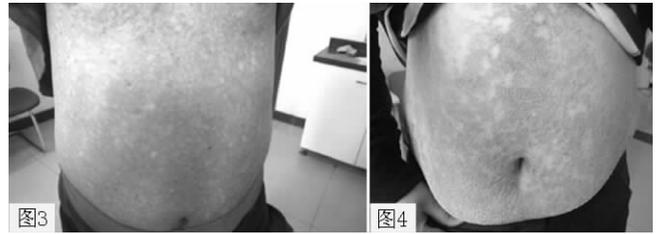


图3 弥漫性色素沉着斑间杂色素脱失
Figure 3 Diffuse pigmentation intermingled with depigmentation

图4 躯干皮肤高度角化伴脱屑

Figure 4 Trunk skin hyperkeratotic with desquamation

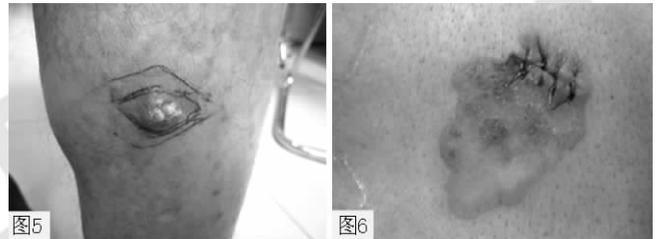


图5 疣状增生

Figure 5 Verrucous hyperplasia

图6 鲍温病样皮损

Figure 6 Skin lesion of Bowen disease



图7 继发鳞状细胞癌，呈火山口样，中央破溃

Figure 7 Secondary cutaneous squamous cell carcinoma like volcanic vent with central ulceration

2.2 实验室检查 20例患者中有18例血、尿神经水平升高，血神经水平为210.5~710.2 μg/L(参考范围2.5~190.0 μg/L)，尿神经水平为0.162~0.728 mg/L(参考范围<0.100 mg/L)；另2例患者血、尿神经水平不高，血神经水平分别为162.1 μg/L和112.5 μg/L，尿神经水平分别为0.083 mg/L和0.046 mg/L。血常规：3例患者血小板计数(PLT)下降；尿常规及肝功能未见异常；肾功能：2例患者血肌酐水平升高。

2.3 病理学检查 掌跖角化区域皮损可见表皮角化过度伴角化不全，可见散在角质形成细胞发育不良，表皮突出部分下延

或呈乳头瘤样增生，真皮可见淋巴细胞及少量中性粒细胞浸润（见图8）。鲍温病样皮损可见表皮角化过度伴角化不全，表皮全层或大部细胞排列紊乱，呈不典型性，细胞核大而深染，可形成瘤巨细胞，但未突破基底膜带（见图9、10）。鳞状细胞癌皮损表现为异形鳞状细胞突破基底膜带，侵入真皮层，呈不规则团块状，细胞核大小不一，可见巨核、多核及有丝分裂象，部分可见角珠及角化不良细胞（见图11）。

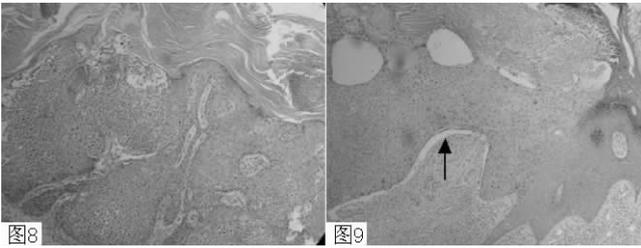


图8 角化过度，棘层肥厚，乳头瘤样增生（HE染色，×200）

Figure 8 Hyperkeratosis, acanthosis and papillomatous hyperplasia

图9 表皮细胞排列紊乱，可见瘤巨细胞，但未突破基底膜带（HE染色，×200）

Figure 9 Epidermal cells arrangement disorder, but the tumor giant cells did not break through the basement membrane zone

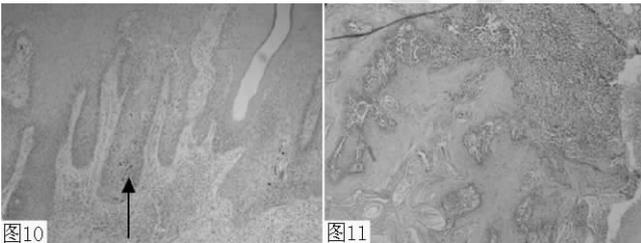


图10 细胞核大而深染，异形明显（HE染色，×200）

Figure 10 The nucleus was large and deeply stained, and cellular atypia was obvious

图11 异形鳞状细胞突破基底膜带（HE染色，×200）

Figure 11 Abnormal squamous cells broke through the basement membrane zone

2.4 治疗及转归 18例血、尿砷水平升高者给予驱砷治疗：二巯基丙磺酸钠0.25g静脉滴注，1次/d，间隔4d重复，共4次，后复查患者血、尿砷水平均明显下降；14例掌跖角化过度者给予阿维A胶囊25mg口服，2次/d，共8周，外用0.1%维A酸乳膏共8周，9例患者显效，5例患者有效；皮肤疣状增生行CO₂激光治疗；鲍温病及鳞状细胞癌患者行Mohs'显微外科手术，8例患者中2例半年内复发，再次行手术治疗。

3 讨论

砷角化病患者接触砷的途径主要有职业性、生活用水和医源性3种。职业性患者多见于染料、制革、农药等工业的工人^[1]；生活用水患者区域性特点明显，可能与一些地区饮用水含有高浓度砷有关^[1]；医源性患者最为常见，由于砷剂在祖国传统医学中曾被用作药物治疗皮肤病（如银屑病、慢性

湿疹、特应性皮炎）、血液病（如急性早幼粒细胞白血病）、梅毒、锥虫病等，近年来一些不规范医疗机构仍在沿用，导致医源性砷中毒时有发生，尤以银屑病患者滥用中药（含有如朱砂、雄黄、砒霜）等为多见^[2-3]。本研究统计了国内报道的砷角化病患者共24例（1994—2014年，来源：中国知网及维普数据库），有高达20例是因为服用中药制剂引起，而其中13例（54%）患有“银屑病”^[2-20]。经统计，来本院就诊的砷中毒患者中患有银屑病者亦高达55%，应引起高度警惕；加强对银屑病患者的宣传教育，避免滥用药物，可有效避免砷中毒的发生。

砷中毒机制目前尚未完全清楚，已知三价砷较五价砷细胞毒性更强，砷进入人体后主要与含巯基的蛋白质结合，由于表皮角蛋白含巯基较多，因此砷沉积量较高，沉积于表皮的砷可能通过细胞跨膜蛋白整合素家族（如integrin β₁）及局部黏着斑激酶（FAK）影响角质细胞异常分化^[21]，这可能是皮肤角化过度的诱因；砷可抑制巯基活性使酪氨酸酶活性增加，产生较多的黑色素，形成色素沉着；砷还是一种强致癌物，可增加皮肤、肺脏、肝脏、膀胱、肾脏等发生恶性肿瘤风险。有研究认为，砷可诱导癌基因信号转导子和转录激活子3（STAT3）激活，进而干扰细胞增殖、分化及凋亡，从而引发肿瘤^[22]；也有体外实验表明，砷的细胞毒性作用干扰基因表达，其可能信号传导途径包括核因子相关因子2（NRF-2）介导的应激反应、干扰素变化、p53基因及细胞周期调节异常、氧化性应激及抗氧化酶活性下降、脂质过氧化等^[23]。

砷角化病患者皮肤临床表现主要为掌跖角化、躯干角化及脱屑、色素沉着伴色素脱失斑、皮肤及口腔溃疡、继发鲍温病及鳞状细胞癌等^[11,13,24]。掌跖角化及躯干角化性斑片及脱屑较为常见，其间有点状及疣状增生物，具有一定特征性；部分伴有色素沉着及色素脱失斑，但应与遗传性对称性色素异常症等色素性疾病区分^[20,24]。本组砷角化病患者中继发鲍温病及鳞状细胞癌12例，因此对临床确诊鲍温病或鳞状细胞癌患者应仔细询问病史及检查患者全身皮肤，必要时辅以实验室检查，以避免漏诊砷中毒。

砷角化病患者血、尿砷水平可升高^[2,17,20,24]，但本组砷角化病患者中2例患者血、尿砷水平均不高，经分析，此类患者病程多数较长，且最近未服用中药或接触含砷制剂，可能与砷自行排出或沉积在皮肤及内脏，从而使游离于血及尿中的砷水平降低有关，必须通过详细病史询问及临床表现综合分析加以确诊，此类患者体内沉积的砷仍有巨大破坏作用，应积极治疗。

砷角化病患者具有多种皮损，皮肤病理变化因取材部位不同而表现不一^[15]。掌跖角化较为常见但其病理并无明显特异性，其他包括色素沉着、继发鲍温病及鳞状细胞癌等在病理上也很难与原发病区分^[24]。因此病史采集、皮肤临床表现及血、尿砷水平的测定等可能更加重要。

系统性治疗砷中毒主要为驱砷治疗，二巯基丙磺酸钠具有螯合作用，其活性巯基可与血液或组织中的砷反应生成无毒的巯基化合物，随尿排出体外，从而降低血、尿砷水平，另外其具有避免治疗过程中砷化合物重新沉积入脑的优点^[25]，临床

治疗中可作为首选用药; 维 A 酸类药物可抑制表皮细胞增殖, 使其正常化, 这可能与兜甲蛋白、中间丝相关蛋白角蛋白 1 (K1)、角蛋白 10 (K10) 水平被下调有关, 维 A 酸类药物还可抑制黑素小体由黑素细胞向角质形成细胞移入, 从而减少表皮中的色素沉着^[24]; 维生素 C 和维生素 E 可能具有拮抗砷引起的细胞氧化性应激作用^[26-27]; 硒元素能够增强人体排泄砷的能力^[28], 也可用于辅助性治疗; 继发鲍温病及鳞状细胞癌患者行 Mohs' 显微外科手术治疗复发率较低, 但仍应密切随访, 查看患者其他部位有无复发。

慢性砷中毒患者多因皮肤表现而就诊, 易于误诊为单纯角化过度性疾病、色素沉着性疾病、鲍温病、鳞状细胞癌等, 询问病史, 进行血、尿、毛发砷水平检测对于提高确诊率至关重要。另外提高患者自我保护意识, 避免乱用中药及饮用不明水源水, 避免职业暴露是预防本病的重要手段。由于砷中毒导致肿瘤机制未明, 仍需要进一步研究。

作者贡献: 刘勇进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 刘勇、纪华安、蒋延英进行试验实施、评估、资料收集; 刘勇、纪华安进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] El - Bahnasawy MM, Mohammad Ael - H, Morsy TA. Arsenic pesticides and environmental pollution: exposure, poisoning, hazards and recommendations [J]. J Egypt Soc Parasitol, 2013, 43 (2): 493 - 508.

[2] Zhou SJ, Zhou JS, Liu SP, et al. Drug - induced arsenic keratosis: a report of two cases and review of literatures [J]. Chinese General Practice, 2014, 17 (13): 337 - 339. (in Chinese)
周思静, 周俊生, 刘胜萍, 等. 药源性砷角化症二例报道并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (13): 337 - 339.

[3] 卢任期, 宋军. 寻常型银屑病并发砷角化症及鳞癌 1 例报告 [J]. 山东医药, 2006, 50 (33): 77.

[4] 王宁, 宋小琳, 刘强, 等. 泛发性砷角化病 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32 (10): 609.

[5] 聂晓娟, 周淑华, 宋亚丽. 泛发性砷角化病继发 Bowen 病 1 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28 (7): 504 - 505.

[6] 赵薇, 孟爽. 牛黄宁宫片致砷角化病、砷黑变病一例 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3 (8): 277.

[7] 刘晓霞. 砷角化伴泛发性原位鳞状细胞癌一例 [J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42 (4): 507.

[8] 黄涛, 万苗坚, 苏向阳, 等. 砷角化病伴多发皮肤原位癌、低分化鳞状细胞癌一例 [J]. 国际皮肤性病学杂志, 2009, 35 (3): 144.

[9] 代永霞, 李冬芹, 张洁, 等. 砷角化病并发鲍恩病 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37 (7): 463.

[10] Chen YP, Wang WJ, Li BX, et al. A case of arsenic keratoses and multiple Bowen' s disease [J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2011, 25 (8): 631 - 632 (in Chinese)
陈玉平, 王万卷, 李伯坝, 等. 砷角化病并发多发性鲍温病 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25 (8): 631 - 632.

[11] 张桦, 吴侃, 任发亮, 等. 砷角化病并发多发性鳞状细胞癌 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41 (8): 496 - 497.

[12] 乌日娜, 张巧丽, 李振龙, 等. 砷角化病并发鳞状细胞癌 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42 (6): 344.

[13] 张彪. 砷角化病三例 [J]. 国际皮肤性病学杂志, 2010, 36 (6): 354 - 355.

[14] 陈晓文, 李侠, 白金, 等. 砷中毒引起砷角化导致皮肤癌 3 例临床分析 [C]. 十三届全国劳动卫生与职业病学学术会议论文集, 2014: 107 - 108.

[15] 陆原, 陈达灿, 李清, 等. 消银灵胶囊致砷角化 1 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2010, 26 (3): 214 - 215.

[16] 王珺, 孙晓杰, 童路, 等. 寻常型银屑病、砷角化病合并多发性鳞癌 1 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27 (8): 585 - 586.

[17] 李宁, 李冠群. 医源性慢性砷中毒继发皮肤鳞癌及多部位 Bowen 病 1 例 [J]. 临床皮肤科杂志, 1994, 23 (2): 89 - 90.

[18] 魏瑾, 杨振海, 李久宏, 等. 银屑病并发砷角化症、Bowen 病及多发性鳞状细胞癌一例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43 (4): 287 - 288.

[19] 何静岩. 银屑病并发砷角化症、鳞癌 1 例报告 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2005, 4 (2): 114 - 115.

[20] 张彪. 中药致砷角化病 2 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27 (4): 256 - 258.

[21] Lee CH, Chen JS, Sun YL, et al. Defective beta1 - integrins expression in arsenical keratosis and arsenic - treated cultured human keratinocytes [J]. J Cutan Pathol, 2006, 33 (2): 129 - 138.

[22] Hong CH, Lee CH, Chen GS, et al. STAT3 - dependent VEGF production from keratinocytes abrogates dendritic cell activation and migration by arsenic: a plausible regional mechanism of immunosuppression in arsenical cancers [J]. Chem Biol Interact, 2015, 227: 96 - 103.

[23] Dodmane PR, Arnold LL, Kakiuchi - Kiyota S, et al. Cytotoxicity and gene expression changes induced by inorganic and organic trivalent arsenicals in human cells [J]. Toxicology, 2013, 312: 18 - 29.

[24] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 1092 - 1094.

[25] Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning [J]. J Med Toxicol, 2013, 9 (4): 347 - 354.

[26] Rana T, Bera AK, Das S, et al. Effect of ascorbic acid on blood oxidative stress in experimental chronic arsenicosis in rodents [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48 (4): 1072 - 1077.

[27] Das TK, Mani V, Kaur H, et al. Effect of vitamin E supplementation on arsenic induced oxidative stress in goats [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2012, 89 (1): 61 - 66.

[28] Sah S, Vandenberg A, Smits J. Treating chronic arsenic toxicity with high selenium lentil diets [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272 (1): 256 - 262.

(收稿日期: 2015 - 08 - 16; 修回日期: 2015 - 12 - 09)

(本文编辑: 陈素芳)