

# 化妆品斑贴试验研究进展

## Research progress of cosmetics patch test

张洁 综述, 刘玮 审校

(解放军空军总医院皮肤科 北京 100142)

化妆品斑贴试验在皮肤科学中的应用已有 100 多年的历史, 最早于 1895 年由德国学者 Josef Jadassohn 在奥地利 Graz 城的德国皮肤科学会上所做的报告, 使斑贴试验确立为研究接触性皮炎的可靠实验手段。根据国际接触性皮炎研究组的建议, 对可疑过敏原和产品的闭合性斑贴试验是调查化妆品过敏的基础方法<sup>[1]</sup>。本文结合国内外相关资料对化妆品过敏的有关问题, 如终产品斑贴试验的价值、标准抗原的应用、化妆品相关抗原的应用及斑贴试验结果的判断等问题综述如下。

### 1 终产品斑贴试验在诊断化妆品接触性皮炎中的价值

斑贴试验是诊断化妆品过敏的重要手段。一旦怀疑对某种化妆品过敏, 可采用终产品做斑贴试验进行确诊。以往有人认为化妆品终产品属于弱致敏性或弱刺激性产品, 用终产品做斑贴试验由于致敏原或刺激性物质浓度太低, 不足以引起明显的阳性反应<sup>[2]</sup>。而国外资料显示在皮肤科诊所常规进行的斑贴试验中, 约 4% 的患者对化妆品产品或其成分呈阳性反应<sup>[3-6]</sup>; 另一项关于化妆品不良反应的前瞻性研究则显示 8% 的患者对化妆品过敏<sup>[7]</sup>。美国的调查显示, 在 1 年里 30 000 名使用者中有 700 名对一种化妆品有反应<sup>[8]</sup>, 13 216 名接触性皮炎患者中 713 名有化妆品皮炎。这表明化妆品过敏的患者在所有接触性皮炎患者中占 5.4%, 在所有皮肤病患者中占 0.3%<sup>[5]</sup>。我国卫生部认定的化妆品皮肤病诊断机构历年报道, 用终产品进行斑贴试验阳性率为 42%~70%<sup>[9-11]</sup>。(IVDK) 皮肤科信息网 1998~2002 年的一项多中心研究显示, 在 3 621 名患者中, 有 8.6% 的人对自己使用的护肤品斑贴结果呈阳性, 1 333 名患者中, 有 5.3% 的人对自己使用的洗浴产品斑贴结果呈阳性<sup>[12]</sup>。作者最近总结了 2003~2007 年以来空军总医院皮肤科对 1 156 例化妆品皮肤病患者所进行的 2 967 种化妆品原物斑贴试验的资料, 发现产品斑贴阳性率 25.35%。其中化妆品接触性皮炎占 93.72%、化妆品痤疮 3.95%、化妆品色素异常 1.27%, 部分斑贴试验结果呈强阳性, 涉及的化妆品大部分都是美白祛斑产品<sup>[13]</sup>。这些资料表明, 使用患者所用的化妆品原物进行斑贴试验在诊断化妆品接触性皮炎方面具有重要价值。

同时由于使用化妆品的人群庞大且消费群体构成复杂, 化妆品皮肤病的真实发病率可能被低估, 因为大多数化妆品皮肤病反应轻微且短暂, 使用者只是停止使用或更换一下产品。从管理的角度来看, 由于缺乏行之有效的监测及上报体系, 门诊医生忙于大量患者的接诊工作, 可能使大量化妆品

皮肤病的患者漏诊。

### 2 标准抗原斑贴试验在诊断化妆品接触性皮炎中的应用

目前国内有多种不同组成的标准斑贴试验抗原系列广泛用于皮肤科的基础研究和临床诊断工作, 如南京医科大学附属医院的辨敏牌标准筛选抗原, 包括 20 种成分; 北京医科大学第一临床医学院研制的斑贴诊断试剂盒标准筛选系列抗原共有 20 种; 瑞典化学诊断公司生产的“瑞敏”系列中的欧洲标准斑贴试验变应原系列共计 26 种抗原。这些抗原系列中有相当部分成分属于化妆品原料, 因此也可以用于化妆品接触性皮炎的诊断工作, 同时还能检测出化妆品过敏患者所致敏的具体原料。国外文献报道化妆品原料过敏较为普遍<sup>[14]</sup>, 有近 4% 的患者在常规的皮肤斑贴试验中对其原料发生反应<sup>[15]</sup>。在对欧洲人的研究中, 标准抗原斑贴试验的阳性率已经从 1990 年的 2.4% 上升到 1998 年的 5.8%, 其中主要是对广泛用于化妆品产品中的混合香料过敏<sup>[16]</sup>。据估计有 1%~3% 的人对某种化妆品或者其原料过敏<sup>[17]</sup>。国内文献也有许多应用标准抗原系列诊断化妆品过敏的报道, 如王惠斌<sup>[18]</sup>使用南京医科大学附属医院提供的斑贴试验诊断试剂盒研究染发剂所致头部接触性皮炎, 阳性率较高的依次为对苯二胺、氯化钴、硫酸镍、香精等, 其中苯二胺类物质就是染发类化妆品中的主要功效成分。2002 年, 金玲等<sup>[19]</sup>用原使用可疑化妆品和北京医科大学第一医院皮肤科研制的标准筛选系列抗原, 对化妆品所致面部皮炎的患者进行了斑贴试验。其中标准筛选系列抗原斑贴结果显示阳性反应最多的依次是香料、防腐剂、苯二胺、松香等。2003 年, 任小丽等<sup>[20]</sup>使用瑞典标准筛查系列变应原对面部皮炎患者进行了斑贴试验, 阳性率较高的过敏原依次为: 甲醛、重铬酸钾、芳香混合物、硫酸镍。由以上资料可以看出引起化妆品皮炎的抗原主要是以上几种。可以认为采用标准变应原斑贴试验也是诊断化妆品接触性皮炎并查找过敏物质的有效方法。但是随着化妆品工业化的发展, 化妆品原料也在逐年变化增加。标准抗原种类有限不能永久地涵盖, 也需要不断更新, 才能有助于患者更全面的查找过敏原料。

### 3 化妆品相关抗原在诊断化妆品接触性皮炎中的应用

关于化妆品中常见的致敏原料文献中有很多描述如 David, Orton 和 Wilkinson 总结的化妆品变应原发病率诊断及治疗, 提到化妆品皮炎主要过敏原为: Amerchol™ L101、二甲苯酮-3、溴硝丙二醇(布罗波尔)、丁基化羟基茴香醚等<sup>[22]</sup>。

我国《化妆品皮肤病诊断标准及处理原则》中提到化妆品皮炎的常见致敏物质为  $\alpha$ -戊基肉桂醛、 $\alpha$ -萘酚、桉树油、氨基汞氯化氯等<sup>[23]</sup>。这些原料大部分并未收录在标准抗原系列中,由此可见标准抗原并不全面,还需制定出更为全面的化妆品标准抗原,但由于种种原因,早期国内多家单位曾研制出一套 39 种成分的化妆品标准抗原并没有形成产品<sup>[22]</sup>。也有一些商品化的化妆品标准抗原系列如瑞典化学诊断公司生产的“瑞敏”系列中的化妆品相关变应原系列,但这些所谓化妆品标准抗原是否能检出常见的化妆品过敏还有待于临床观察。

#### 4 斑贴试验结果的判断问题

采用 ICDRG 制定的判断标准,接触性皮炎分为刺激性接触性皮炎(ICD)和变应性接触性皮炎(ACD)。ACD 属于一种迟发性变态反应,以抗原刺激后局部皮肤出现炎细胞浸润、炎症介质释放为特征,需要多次诱导才能在少数敏感性个体形成致敏状态。ACD 在发病过程中又可分为两个时期即致敏期和激发期,致敏期为皮肤首次接触半抗原,淋巴结内产生对半抗原特异性的 T 淋巴细胞,部分 T 淋巴细胞中途停止分化移向局部淋巴结副皮质区转化为淋巴母细胞,进一步增殖和分化为记忆 T 淋巴细胞,再经血流波及全身的过程。激发期是当皮肤再次接触同一半抗原时,抗原致敏的 T 淋巴细胞或抗原特异性 T 淋巴细胞迅速分化成大量效应 T 淋巴细胞,一般在 1~2 天内产生明显的炎症反应;ICD 不涉及免疫应答过程或致敏过程。刺激反应的程度主要与刺激物浓度及接触皮肤时间有关,只要刺激性超出皮肤能够耐受的阈值,任何使用者都可以发病。同时 ICD 发生经常伴有皮肤基础生物物理指标的改变<sup>[23]</sup>,包括电解质的降解,经皮水丢失(TEWL)的增加,pH 值增高并伴有皮质水平下降。李林峰等<sup>[24]</sup>的研究显示 ACD 斑贴试验的阳性率高达 98%,而面部皮炎中仅有 33%被证实为 ACD。证明并非所有的接触性皮炎都是由 IV 型变态反应引起的。斑贴试验阳性者除可能为特殊物质引起外,也可能与刺激、光照、I 型变态反应等有关。

临床上区分刺激性皮炎和变应性接触性皮炎一直以来都是一个悬而未决的问题,ICD 形态变化广泛,在急性期主要表现为皮肤红斑、水肿、脱屑和角质形成细胞囊泡样变<sup>[25-26]</sup>;在慢性期主要表现为皮肤裂隙、苔藓化和角质化过度。由于这些变化都是非特异性表现,使得 ICD 很难与 ACD 相区分<sup>[27]</sup>。在斑贴试验中,通常认为刺激性反应去除斑贴物后红斑反应很快消失,而过敏性反应则表现为浸润性红斑、丘疹等,阳性反应常常在斑贴试验后 72h 或更长时间内延迟出现。事实上,单从一次斑贴试验的阳性结果很难准确区分是刺激性反应或过敏性反应,尤其在微弱阳性反应的情况下。这时通过系列稀释斑贴物浓度、研究剂量-反应的关系以及进行重复性开放性应用试验并结合临床病史有助于区分是刺激性反应还是过敏性反应。

#### 5 小结

目前斑贴试验是诊断化妆品接触性皮炎的主要方法,通过化妆品终产品斑贴试验可以帮助患者找出致敏化妆品,通

过标准抗原斑贴试验,可以帮助患者找出致敏物质。研究化妆品及其原料引起的刺激性和过敏性反应,有助于深入了解化妆品接触性皮炎的发病原因和内在机理。

#### [参考文献]

- [1]Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, et al. Terminology of contact dermatitis[J]. Acta Derm Venereol (Stockh), 1970, 50: 287-292.
- [2]De Groot AC. Contact allergy to cosmetics: causative ingredients[J]. Contact Dermatitis, 1987, 17: 26-34.
- [3]Romaguera C, Carmarasa JMG, Alomar A, et al. Patch tests with allergens related to cosmetics[J]. Contact Dermatitis, 1983, 6: 167-168.
- [4]Ngangu Z, Samsoen M, Foussereau J. Einige Aspekte Zur Kosmetika-Allergie in Strassburg [J]. Derm Beruf Umwelt, 1983, 31: 126-129.
- [5]Skog E. Incidence of cosmetic dermatitis [J]. Contact Dermatitis, 1980, 6: 449-451.
- [6]Eiermann H, Larsen W, Maibach H, et al. Prospective study of cosmetic reactions[M]. 1977-1980.
- [7]Grief M, Maibach H. United States cosmetic ingredient labelling [J]. Contact Dermatitis, 1977, 3: 1994-1998.
- [8]李林峰. 接触性皮炎与皮肤变态反应[J]. 二版. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 179.
- [9]赖维, 刘玮, 王学民, 等. 2003 年度 5 城市化妆品皮肤病监测结果分析[J]. 临床皮肤科学, 2005, 34(7): 430-432.
- [10]李德如, 李虹. 2002 年卫生部化妆品皮肤病诊断机构学术研讨会纪要[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2002, 1(1): 40.
- [11]万苗坚, 赖维, 谢淑霞, 等. 108 例化妆品皮肤不良反应的临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(2): 94-95.
- [12]Uter W, Balzer C, Geier J, et al. Patch testing with patients' own cosmetics and toiletries results of the IVDK, 1998-2002 [J]. Contact Dermatitis, 2005, 53: 226-233.
- [13]张洁, 陈晶晶, 刘玮. 化妆品原物斑贴试验在诊断化妆品皮肤病中的作用评价[J]. 中国美容医学, 2008, 17(9): 1355-1357.
- [14]De Groot AC. Labelling cosmetics with their ingredients [J]. BMJ, 1990, 300: 1636-1638.
- [15]Adams R, Maibach H. A five year study of cosmetic reactions [J]. J Am Acad Dermatol, 1985, 13: 1062-1069.
- [16]Nielsen NH, Linnberg A, Menne T, et al. Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study) [J]. Acta Derm Venereol, 2001, 81: 31-34.
- [17]De Groot AC, Beverdam E, Ayong C, et al. The role of contact allergy in the spectrum of adverse effects caused by cosmetics and toiletries [J]. Contact Dermatitis, 1988, 19: 195-201.
- [18]王惠斌. 染发剂所致头部接触性皮炎 24 例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2000, 22(3): 10-11.
- [19]金玲, 赵晔, 王微雪. 65 例面部化妆品皮炎致病因素的调查分析[J]. 临床皮肤科学, 2002, 31: 7.
- [20]任小丽, 胡雅玉. 88 例面部皮炎斑贴试验结果分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2003, 2(4): 246.

- [21] David IO, John D. Wilkinson. Cosmetic Allergy Incidence, Diagnosis, and Management [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2004, 5 (5): 327-337.
- [22] 蔡瑞康, 陈锐, 刘玮, 等. 《化妆品皮肤病诊断标准及处理原则》实施指南[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [23] 周承藩, 沈彤. 刺激性接触性皮炎的研究进展[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2005, 23(6): 474-476.
- [24] Li LF, Guo J, Wang J. Environmental contact factors in eczema and the results of patch testing Chinese patients with a modified European standard series of allergens [J]. *Contact Dermatitis*, 2004, 51 (1): 22-25.
- [25] Malten KE, Nater JP, van Ketel WG. Patch testing guidelines [M]. Dekker and van de Vegt, Nijmegen, 1976: 85.
- [26] Fischer T, Maibach HI. Patch testing in allergic contact dermatitis: an update [J]. *Semin Dermatol*, 1986, 15: 214-224.
- [27] 唐建武, 金连弘. 生物医学基础[M]. 北京: 华夏出版社, 2005: 252-254.

[收稿日期] 2009-04-22 [修回日期] 2009-06-20

编辑 / 李阳利

## 跨面神经移植及舌下神经在面瘫中的应用进展

### Applicative development of cross-facial nerve grafting and hypoglossal nerve in facial nerve paralysis

陈保国 综述, 黄渭清 审校

(中国医学科学院北京协和医院整形外科 北京 100032)

由于感染、外伤、面部肿瘤手术等原因造成的面神经损害, 出现面部表情功能丧失和组织营养障碍为主要表现的症候群, 引起功能和美学上的并发症, 临床称之为面瘫。对于它的治疗, 至今还没有统一的治疗方案, 各种治疗方法效果不一。而对于神经移植在国外的研究和应用较多, 国内这方面的资料较少, 下面就其在面瘫中的应用进展作一综述。

表 1 面神经损伤程度的评估对照

分级	HBS	Y-system
面部所有的区域正常和对称	40	I
眼睑闭合时稍费力, 在微笑时的轻度不对称, 轻度的联动用力微笑时面部稍有不对称, 轻度的联动, 没有肌肉的痉挛	32-38	II
明显的肌肉无力, 不能上提眉, 运动时口角不对称, 明显的联动运动, 但是没有达到面部表情怪异的程度, 有大的运动或痉挛	24-30	III
明显的面部表情怪异、肌肉无力, 不能提眉, 不完全的眼睑闭合, 口角不对称, 严重的联动, 大的运动痉挛	16-22	IV
很少有能被察觉到的面部活动, 不完全的眼睑闭合, 轻度的口角运动, 联动、收缩、痉挛明显存在	8-14	V
面部没有运动, 没有表情、没有联动和痉挛收缩	0-6	VI

注: 表中的 HBS 对应的是应得的分数, Y-system 对应的是面瘫的程度

#### 1 评估系统

1.1 为了在临床上评估面神经损伤的严重性, 有许多不同的评分系统, 最受欢迎的是 House-Brackmann 评分 (House-Brackmann score, HBS), 面神经损伤的程度可以通过 Yanagihara 评级系统 (Yanagihara system, Y-system) 来评估, 以上两种方法主要通过对比前额、眼、鼻和口的运动作出评估<sup>[1]</sup>。

1.2 三维定量分析评估面部的运动<sup>[2-5]</sup>: 这是一种用来拍摄面部三维表情的可视性系统。通过设置一些特殊性的反射性光点在受试者的面部, 用三部红外线照相机记录受试者的几种面部活动, 例如微笑、口角运动、闭眼睛和上提前额等。照相机中的照片通过自动的软件程序处理, 可以产生我们熟悉的三维信息。与其他的面部运动评估系统相比, 有着很短的校正时间和测量时间、很容易使用, 因此, 面瘫的患者可以用此系统进行比较。笑容重建需要对正常的面部运动有相当的认识, 面部表情应当充分个体化, 以便使重建侧的运动能够与正常侧的相似, 三维影像分析提供了准确的记录术前面瘫的程度和重建后的运动。

#### 2 跨面神经移植<sup>[6-7]</sup>

1971 年, 有人报道使用跨面神经移植 (cross-facial nerve grafting, CFNG) 对于恢复面部表情的作用。1984 年, 使用的 babysitter 法, 即由 CFNG 和部分舌下神经转移到患侧面神经。CFNG 的规则包括: 不牺牲相邻的面神经分支, 保持两者中间的一个分支是完整的; 不牺牲支配额肌的分支; 在面神经分支之前, 可以使用 50% 的下颌缘支; 找到颞支支配上