

诊断性斑贴试验的临床应用

Clinical application of diagnostic patch test

秦 鸥¹, 王学民²

QIN Ou, WANG Xue-min

(1. 同济大学附属同济医院皮肤性病科, 上海 200065; 2. 上海市皮肤病性病医院, 上海 200050)

[摘要] 诊断性斑贴试验对明确由迟发型接触性变态反应引起的皮炎湿疹类皮肤病的诊断和寻找其外源性致病原因的查找有极其重要的价值。该文对诊断性斑贴试验的目的、适应证、变应原及其浓度选择、试验部位、观察时间、影响因素、注意事项和临床相关性评价方法等几方面进行了阐述。

[关键词] 斑贴试验, 诊断性; 临床应用

[中图分类号] R446.119

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2007)12-0800-03

随着越来越多的化工产品被运用到不同领域, 日常生活中人们接触各种过敏物质并由此而产生变态反应性皮肤病的发病率逐步上升。斑贴试验通过应用相应变应原在皮肤局部诱导致敏机体产生炎症反应, 在确定由迟发型接触性变态反应(IV型变态反应)引起皮炎湿疹类皮肤病的外源性致病原因方面有非常重要的意义。

1 斑贴试验的目的

诊断性斑贴试验的主要目的是寻找致敏原, 确定其与临床的相关性, 指导患者在今后的生活和工作中避免接触有相同或相似分子结构及功能基团的物质, 从而避免变应性皮肤病的发生和恶化, 是机体预防迟发型接触性变态反应性皮肤病的重要措施。

2 斑贴试验的适应证

进行斑贴试验的指征有: ①皮肤湿疹样改变, 怀疑或有待排除接触性过敏原。②皮肤湿疹样改变, 对预期治疗的疗效不好。③慢性手足湿疹。④持续性或间断性面部、眼睑、耳部和会阴部湿疹。⑤静脉曲张所致湿疹^[1]。从国内大量斑贴试验的临床研究报告来看, 许多临床医生对致病原不明的非IV型变态反应性皮肤病(如: 荨麻疹、脂溢性皮炎、痤疮等)患者进行斑贴试验来寻找其致病原, 并不符合斑贴试验的反应机制, 临床价值不大。

3 斑贴试验变应原及其浓度和赋型剂的选择

斑贴试验变应原可分为市售变应原和自制变应原两类。市售变应原分为标准变应原系列、筛选变应原系列和后备变应原。许多国家均有各自的标准变应原, 其中以欧洲标准变应原系列和北美标准变应原系列应用最为广泛。目前我国尚无标准变应原系列, 不少皮肤科医师正致力于相关的流行病学调查, 以期研制出符合我国迟发型接触性变态反应性皮肤病发病情况的标准变应原。Lachapelle 等推荐在斑贴试验中选用 20 种标准抗原和地区常见抗原共同检测, 以得到适合该地区使用的抗原。欧洲标准变应原系列含有 26 个检测抗原, 使用北美标准变

应原的 TURE TEST, 含有 24 个检测抗原(包括 23 个抗原和 1 个阴性对照), 这两个标准变应原系列中某些抗原是相同的, 而某些抗原仅为欧洲标准变应原系列(苯唑卡因、氯喹啉、N-异丙基-N-苯基、对苯二胺、倍半萜烯内酯混合物、樱草素、倍他米松、替可的松新戊酸盐和甲基二溴戊二腈)或北美标准变应原系列(卡巴混合物、卡因混合物、乙二胺、黑橡胶混合物和硫柳汞)所特有, 这正是由地区差异所决定的。变应原种类繁多, 当市售变应原不能满足实际应用时, 必须自制变应原。自制变应原可以是致敏的单一物质、混合物或其中具有代表性的成分结构。赋型剂的选择应能使抗原均匀分布并保持稳定的浓度, 不会对皮肤产生刺激反应为准则。赋型剂以白凡士林、蒸馏水为主, 由于白凡士林能使斑贴试验变应原得到较高的阳性率, 且较稳定、不易挥发、防氧化, 并能延长保存期, 所以最为常用^[2]。非标准抗原的最佳浓度目前还没有统一的标准, 应根据化学制品的性质来确定, 最佳浓度应以既能引起特异的变态反应, 又不会导致原发性刺激为标准。建议非标准抗原斑贴试验的初始浓度应从低浓度开始(0.01%或更低), 并逐渐提高浓度以确定最佳水平。最佳浓度的确定不仅依赖于试验中阳性反应、可疑反应和刺激反应的阳性率, 还要考虑变应原与临床诊断的相关性和反复开放涂抹试验的结果, 建议在封闭斑贴试验前先进行开放试验以减少刺激反应。临床医生对斑贴试验变应原浓度的选择可参考专业工具书。若未知物质的斑贴试验产生了阳性反应, 不能立即将其视为过敏原, 而要进行对照试验, 若有 50 例对照者产生反应, 说明此浓度会产生刺激, 接下来的试验应在更低浓度下进行。

4 斑贴试验的部位

因背部、上臂和前臂屈侧皮肤有较多树突状细胞, 常作为斑贴试验的部位, 其中以上背部为最佳部位。若有需要, 可选择腹部及大腿为斑试部位。臀部吸收能力差, 可能导致假阴性, 不应进行斑贴试验。

5 斑贴试验的观察时间

判读时间的方案有 4 种^[3]。方案 1: 贴敷 2 d 后除去受试物, 0.5 h 后进行第 1 次判读, 第 3 天或第 4 天进行第 2 次判读。方案 2: 贴敷 3 d 或 4 d 后除去受试物, 0.5 h 后进行第 1 次判读,

第 5 天或第 7 天进行第 2 次判读。这两种方案都是值得推荐的,但由于方案 2 有可能发现迟发反应,故优于方案 1。方案 3: 贴敷 2 d 后除去受试物,0.5 h 后进行第一次判读,第 3 天或第 4 天进行第 2 次判读,第 5 天或第 7 天进行第 3 次判读,这种方案的阳性率最高,但由于回访次数较多,实施有一定困难。方案 4: 若只进行一次判读,应在贴敷 2 d 后除去受试物,0.5 h 后判读,这种方案可能会遗漏在 2 d 后才出现的反应,不值得推荐。目前国内斑贴试验的判读时间尚无规范,从 24~96 h 均有报道,这会对斑贴试验的结果产生影响。有些变应原能引起迟发反应,如有必要,应在试验的第 7 天、第 14 天和第 21 天进行判读,否则会遗漏某些特殊的变应原。斑贴试验贴敷的最佳时间可能是由致敏原的结构所决定,且反应出现时间受斑试物的浓度和受试者个体敏感性的影响。若个体敏感性低、抗原浓度低或抗原吸收慢,反应出现时间将会较晚。

6 斑贴试验的影响因素和注意事项

影响试验结果的因素很多,如变应原的储存、排列顺序、测试部位及皮肤状况(如:炎症状况和皮肤屏障受损程度)、斑试物与皮肤粘贴的紧密程度、受试者的性别和年龄、特应性皮炎史、职业因素、环境的温湿度和判读人员的经验水平等。

6.1 斑贴试验的影响因素

6.1.1 激惹反应或同时发生几个较强的变态反应,在标准浓度下导致假阳性的出现。若怀疑高度敏感的受试者产生刺激反应,应在一二月后皮肤刺激性下降时重新测试,且最好应用不同的稀释浓度。反复进行开放涂抹试验和应用试验对区分刺激反应和变态反应也有帮助。

6.1.2 弱阳性反应包括刺激反应和弱过敏反应,若将弱阳性反应完全视为刺激反应,将会导致假阳性率上升^[4]。Geier 等将十二烷基磺酸钠(SLS)和标准抗原系列同时进行斑贴试验,对试验中出现的弱阳性反应属于变态反应还是刺激反应进行鉴别。SLS 易穿过皮肤角质层引起刺激反应,对 SLS 进行测试能对皮肤的易感性进行评价。若受试者 SLS 的斑贴试验为阳性,说明其他抗原所引起的非特异性红斑反应是刺激反应,弱阳性反应为假阳性。反之,若 SLS 的斑贴试验为阴性,说明红斑反应及弱阳性反应是变态反应。

6.1.3 由于某些部位皮肤较薄,有利于变应原的吸收,易出现阳性结果。

6.1.4 受试物浓度过高或在赋形剂中分布不均,受试物被污染,应用了有刺激性的赋形剂,斑试部位或远隔部位存在皮炎,硬物造成的压力,胶带反应和人工制品等均会引起假阳性反应。

6.1.5 应用糖皮质激素如泼尼松(15~20 mg/d)进行局部治疗和免疫调节剂如环孢素、硫唑嘌呤进行全身系统治疗,会抑制免疫反应。为避免假阴性,受试者在试验前应该停用糖皮质激素,目前国内大多认为应停用中、长效糖皮质激素 2 周。但由于糖皮质激素种类繁多,作用持续时间相差较大,故停用时间应根据具体药物灵活掌握。大多数糖皮质激素停用 2 周后对试验影响不大,但作用时间较长的去炎松(持续 2~3 周)和倍他米松(持续 2~4 周)则需延长停药时间。同样,停用免疫调节剂的时间也应视具体药物而定。虽然抗组胺药对 IV 型变态反应的作用机制尚不明确,但有学者认为抗组胺药可能对 IV 型变态反应的某些细胞因子或炎症因子有一定作用,在一定程度上能抑制 IV 型变

态反应。

6.1.6 变应原浓度过高和剂量过大会产生假阳性反应,浓度过低或用量不足、贴敷时间过短则会导致假阴性反应。

6.1.7 对纺织品、化妆品、药物、皮革制品和橡胶等复合物进行斑贴试验时易于产生假阴性反应,因为患者只对其中某个成分过敏,而这一过敏成分在整个复合物中浓度低,不能激发阳性反应。

6.1.8 当抗原存在于刺激产品中时,为了试验的安全性将产品进行稀释,此时抗原浓度较低、不足以激发反应从而导致假阴性。

6.1.9 贴敷不够紧密,斑试部位错误,赋形剂不合适(导致斑试物性质变化),判读时间过早,斑试物降解等也会导致假阴性。

6.1.10 季节和气候也是重要的影响因素。夏季温度升高导致弥散率增加、血管舒张,同时由于湿度增加,角质水合后细胞通透性增加,因而有利于变应原的吸收,致斑贴试验的阳性率增高;冬季由于皮肤屏障遭到破坏,阳性率也增高。

6.1.11 性别差异一般不会影响试验结果,但在一些特殊物质的斑贴试验中性别也会影响斑试结果。

6.2 斑贴试验的注意事项

6.2.1 在皮炎急性期最好不要进行斑贴试验,可能由于局部反应性增高或皮肤屏障功能破坏、刺激性增加而出现假阳性反应。

6.2.2 由于紫外线能抑制迟发性变态反应,最好在日晒后的 4 周内不进行试验。

6.2.3 试验中应告知受试者勿沐浴,勿剧烈运动,避免搔抓。

6.2.4 在进行斑贴试验前停用抗组胺药物 3 d(长效的为 3 周),笔者认为由于抗组胺药物生物半衰期和持续时间差异较大,停药时间也应根据药物灵活掌握。

7 斑贴试验的临床相关性

评价斑贴试验阳性结果相关性的目的是要找出引起临床疾病的过敏原。但过敏原阳性反应和临床疾病之间的因果关系仅为可能,不是绝对的惟一。相关性涉及了(a)诱导致敏和(b)引发过敏性接触性皮炎,临床上主要与(b)有关。其评分系统分为 0~3 个等级:0=无法找到试验结果与临床事实的相关性;1=可疑:试验结果与临床事实的相关性不确定;2=可能相关:有可能发生、存在,与环境及相关物质不矛盾;3=很有可能相关。相关性分为现在相关(current relevance, CR)和过去相关(past relevance, PR),通常将两者结合起来分析。有 4 种增加斑贴试验阳性结果相关性评分准确性的方法:①以前的数据(包括过去和目前的临床证据及过去的斑贴试验);②增加试验程序:a.可疑抗原(重复性斑贴试验、反复开放涂抹试验、应用试验);b.患者带来的样品(斑贴试验、反复开放涂抹试验、应用试验、用终产物的提取物重复前 3 个步骤);③对患者带来的产品进行化学分析;④生产者和产品的化学成分的相关信息收集。CR=0 和 PR=0 不代表没有相关性,只是应用现有的以上方法尚不能找到相关性。总的来说,75%的‘++’和‘+++’反应存在现在或过去相关,而‘+’反应无确定的相关性^[9]。

8 斑贴试验的评价方法

一些无创检测方法可对斑贴试验的有效性进行量化和描述,包括皮肤表面形态、皮肤颜色、经表皮失水率、表皮含水量、皮肤表面温度、皮肤血流量、皮肤厚度等。这些方法有助于区分变态反应和刺激反应,但目前还不能代替斑贴试验的评价结果。

斑贴试验作为一项安全、有效的辅助诊断方法,将为皮肤科学的发展带来不可估量的作用。现阶段在斑贴试验受试者的选择、变应原的浓度和剂量的选择、判读时间及结果解释等方面还存在争议,还需要临床医师作出进一步的努力和探索,并将我国的斑贴试验进一步进行系统性的规范。

参考文献

- [1] Bhushan M, Beck MH. An audit to identify the optimum referral rate to a contact dermatitis investigation unit[J]. Br J Dermatol, 1999, 141(3): 570-572.
- [2] 杨波, 毕志刚, 张美华, 等. 斑贴试验在药疹中的应用 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2004, 3(1): 59-61.
- [3] Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP. Contact Dermatitis [M]. 4th ed. Berlin: Springer-Heidelberg, 2006: 375-375.
- [4] Gruvberger B, Andersen KE, Brandao FM, et al. Patch testing

with methyldibromo glutaronitrile, a multicentre study within the ECDRC[J]. Contact Dermatitis, 2005, 52(1): 14-18.

- [5] Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implications and limitations [J]. Contact Dermatitis, 1997, 36(1): 39-43.

思考题

1. 诊断性斑贴试验的适应证有哪些?
2. 诊断性斑贴试验判读时间方案有几种? 何种方案最佳?
3. 诊断性斑贴试验临床相关性的目的是什么? 如何评判?

本栏目由
宝洁公司赞助



病例报告

二期梅毒疹 1 例

石仁琳

(兰州大学第一医院皮肤性病科, 甘肃 兰州 730000)

[关键词] 梅毒, 二期

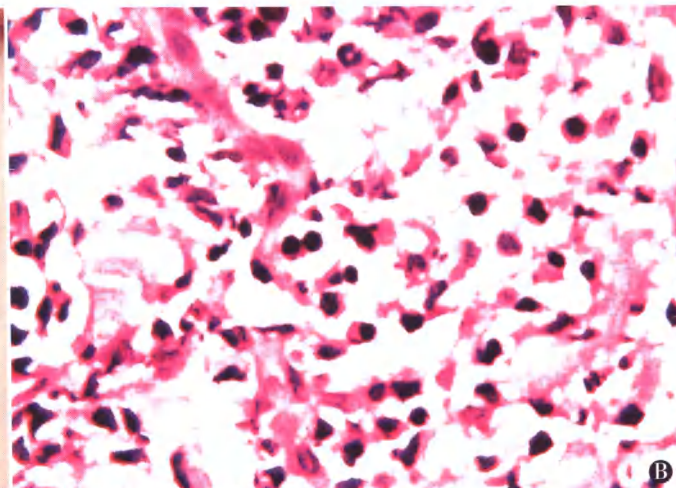
[中图分类号] R759.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1000-4963(2007)12-0802-01

患者男, 24 岁。阴囊、阴茎根部及股内侧出现暗红色丘疹, 伴轻度痒痛 3 周, 于 2007 年 3 月至我科门诊就诊。2 个月前患者胸腹部出现指盖大淡红色斑疹, 曾在外院按玫瑰糠疹治疗。3 周前阴囊、阴茎根部及股内侧出现暗红色丘疹, 伴有轻度痒痛。3 个月前患者曾有过非婚性生活。系统检查无异常。皮肤科检查: 阴囊两侧、阴茎根部见圆形和椭圆形暗红色斑丘疹, 融合成片, 部分呈环状, 触之较硬, 表面轻度糜烂(图

1A)。双股内侧散在分布暗红色丘疹。腹股沟可触及无痛性淋巴结。皮损组织病理检查: 表皮不完整, 真皮全层可见大量淋巴细胞、浆细胞浸润(图 1B)。快速血浆反应素试验(RPR)阳性, 梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)阳性。诊断: 二期梅毒。治疗: 给予苄星青霉素 G 240 万 U, 分两侧臀部肌内注射, 每周 1 次, 共 3 次。1 周后皮损颜色变淡, 表面脱屑, 3 周后皮损完全消退, 嘱患者门诊定期复查。



A: 阴囊两侧及阴茎根部见暗红色斑丘疹, 融合成片, 部分呈环状, 表面轻度糜烂, 股内侧散在暗红色丘疹; B: 真皮内可见大量淋巴细胞及浆细胞浸润(HE 染色 $\times 40$)

图 1 二期梅毒疹患者阴部皮损及皮损组织病理像

收稿日期: 2007-05-11