

· 论著 ·

儿童白色糠疹的临床病理特征分析及其与氧化应激基因的关系研究

江 婷^{1,*} 陈耿标²

1.广州市番禺区何贤纪念医院儿科 (广东 广州 511402)

2.中山大学孙逸仙纪念医院病理科 (广东 广州 510120)

【摘要】目的 探讨儿童白色糠疹的临床病理特征及其与氧化应激基因的关系研究。**方法** 随机纳入我院的白色糠疹患儿10例及10例健康体检儿童,使用RT-PCR方法检测患儿的氧化应激基因。**结果** 氧化应激基因mRNA表达谱与正常组儿童的mRNA表达谱相比存在高显著差异的分子包括:SOD-1-mRNA, TH-mRNA, HBA mRNA($P<0.05$),其中SOD-1-mRNA表达上调,TH-mRNA和HBA mRNA基因表达下调。白色糠疹组发病年龄以2~5岁为主,病程1~40个月,同时累及面部、躯干占20.0%。表皮角化过度7例(70.0%),角化不全2例,淋巴细胞侵入表皮3例,基底细胞液化2例,免疫组化T细胞标记物CD4阳性率为90.0%。相关分析显示,SOD-1-mRNA, TH-mRNA、HBA mRNA表达量与患儿年龄和CD4阳性表达有关($P<0.05$),但与性别、部位和病程无关($P>0.05$)。**结论** 高显著差异表达的几种mRNA可能是儿童白色糠疹的潜在生物标志物,儿童白色糠疹可能与机体氧化有关。

【关键词】白色糠疹; mRNA; 高通量测序

【中图分类号】R72

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.049

Clinicopathological Characteristics of Pityriasis Albyria in Children and Its Relationship with Oxidative Stress Genes

JIANG Ting^{1,*}, CHEN Geng-biao².

1.Department of Pediatrics, He Xian Memorial Hospital, Panyu District, Guangzhou 511402, Guangdong Province, China

2.Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics of pityriasis albyria in children and its relationship with oxidative stress genes.

Methods 10 children with pityriasis albyria and 10 healthy children were randomly enrolled in our hospital. Rt-pcr was used to detect the oxidative stress gene in the children. **Results** The mRNA expression profile of oxidative stress gene was significantly different from that of the normal group. Sod-1-mrna, TH-mRNA, HBA mRNA ($P<0.05$), soD-1-mrna expression was up-regulated, TH-mRNA and HBA mRNA gene expression was down-regulated. In the pityriasis alba group, the onset age was 2-5 years, the course of disease was 1-40 months, and the face and trunk were also involved, accounting for 20.0%. Epidermal hyperkeratosis in 7 cases (70.0%), keratosis in 2 cases, lymphocyte invasion in 3 cases, basal cell liquefaction in 2 cases, immunohistochemical T cell marker CD4 positive rate was 90.0%. Correlation analysis showed that the expression levels of SOD-1-mrna, TH-mrna and HBA mRNA were correlated with age and CD4 positive expression ($P<0.05$), but not with gender, site and course of disease ($P>0.05$). **Conclusion** The high and significantly differentially expressed mrnas may be potential biomarkers of pityriasis albyria in children, which may be related to oxidation.

Keywords: Pityriasis Alba; MRNA; High-throughput Sequencing

白色糠疹也称为单纯糠疹,是一种常见的儿童良性炎症性皮肤病,在全世界的儿童中都有发病,发病率约为5%^[1-2],但是目前尚不明确白色糠疹的具体病因,学术界有诸多关于病因推测的假说如:白色糠疹发病与相关细菌感染有关如糠疹癣菌,曲霉菌,链球菌以及葡萄球菌等^[3-4];也有假说认为白色糠疹的发生与一些影响角质层水化状态的环境因素发生变化有关,相关的因素包括相对空气湿度,干燥,风,肥皂及阳光有关。作为酪氨酸酶的辅因子铜对诸多生命活动的正常进行发挥作用^[5],也有假说认为白色糠疹的发生与铜的缺乏相关^[6],也有关于特殊体质与白色糠疹病因相关的推测^[7],但目前所有推论均缺乏临床充分的证据支持^[8]。目前的治疗包括局部应用湿润剂,外用糖皮质激素,防晒霜等^[9]。白色糠疹的病因未明确,无法针对病因进行有效治疗,目前采用的对症治疗治疗效果有限,虽然白色糠疹可自愈,但是即使是自愈的患者依然比较容易复发,部分患者迁延至成年期^[10],因此寻找白色糠疹潜在的病因及相应的发病机制对预防疾病的发生及指导后续的治疗有重要的意义。本研究探讨儿童白色糠疹的临床病理特征及其与氧化应激基因的关系研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机纳入广州市番禺区何贤纪念医院2020年9月至2021年9月收治的10例白色糠疹患儿作为白色糠疹组,男6例,女

4例,年龄2~7岁,平均年龄(3.78±0.79)岁,病程1~40月,平均病程(6.51±0.67)月。

纳入标准:符合《中国临床皮肤病学》中对于白色糠疹的诊断标准^[11];行伍德氏灯检查确定非白癜风患儿;监护人知情同意,能够配合整个研究过程的进行。排除标准:合并其他皮肤病的患儿;合并其他系统疾病如何佻病,多动症,糖尿病,高血压以及重要生命系统功能障碍的患儿;严重感染,恶性肿瘤患儿。同期纳入本院同期的10例健康体检儿童作为正常组,男6例,女4例,平均年龄2~7岁,平均年龄(3.89±0.43)岁。两组儿童在年龄,性别等基线资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),基线资料可比。研究者已经向患儿及其监护人详细讲述研究内容及研究过程,并且已经获得监护人签署的知情同意书。本研究已经获得本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 白色糠疹组以及正常组儿童均于清晨空腹使用肝素抗凝真空采血管抽取外周静脉血5mL,所取的外周血在24h内使用自然沉降法分离白细胞,使用TRIZOL试剂等试剂提却白细胞的mRNA,并检测mRNA的浓度及纯度,将所提取的mRNA按照反转录试剂盒的说明反转录成cDNA并稀释,由南京金斯瑞生物科技有限公司进行SODmRNA,白细胞酪氨酸酶mRNA引物设计合成,选用β-肌动蛋白(β-actin)为内参基因,完成引物合成后按照说明书稀释引物,进行PCR反应,使用全自动医用PCR分析系统计算SODmRNA,白细胞酪氨酸酶mRNA的表达值。

【第一作者】江 婷,女,主治医师,主要研究方向:儿科临床诊疗。E-mail: 563389341@qq.com

【通讯作者】江 婷

1.3 统计学方法 定量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 21.0统计软件包进行统计分析,定量资料采用两样本t检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 白色糠疹组和对照组的SOD-1-mRNA, TH-mRNA, HBA mRNA表达量比较 氧化应激基因mRNA表达谱与正常组儿童的mRNA表达谱相比存在高显著差异的分子包括:SOD-1-mRNA, TH-mRNA, HBA mRNA($P < 0.05$),其中SOD-1-mRNA为表达上调,TH-mRNA和HBA mRNA基因为表达下调。见表1。

表1 白色糠疹组和对照组的SOD-1-mRNA, TH-mRNA, HBA mRNA表达量比较

组别	例数	SOD-1-mRNA	TH-mRNA	HBA mRNA
对照组	10	5.898±1.231	160.6592±33.651	157.6784±40.214
白色糠疹组	10	142.5672±35.694	5.1814±0.365	6.2933±1.115
Fold change		4.7491	4.5673	4.3651
P		0.000	0.000	0.000

2.2 10例儿童白色糠疹的一般特征与氧化应激基因的关系 白色糠疹患儿发病年龄以2~5岁为主,病程1~40个月,中位病程6.5月。同时累及面部、躯干共2例,占20.0%,只累及面部6例,占60.0%只累及躯干1例,占10.0%,泛发全身1例,占10.0%。SOD-

1-mRNA, TH-mRNA、HBA mRNA表达量与患儿年龄、CD4表达有关($P < 0.05$,但与性别、病程、部位无关($P > 0.05$),见表2。

表2 10例儿童白色糠疹的临床病例特征与氧化应激基因的关系

一般特征	例数	SOD-1-mRNA	TH-mRNA	HBA mRNA
年龄	2-5岁	8	166.215±40.651	4.332±0.321
	>5岁	2	144.23±36.211	7.651±1.652
性别	男	6	149.36±21.332	5.669±0.254
	女	4	142.365±25.647	6.032±0.321
病程	<6月	3	142.32±30.652	6.332±0.147
	7-20月	5	145.29±33.321	6.032±0.236
	≥20月	2	147.62±36.214	5.987±0.314
部位	面部	6	146.32±26.154	6.331±0.224
	面部+躯干	2	152.332±2.621	5.669±0.145
	躯干	1	149.354	5.879
	全身	1	140.254	6.321
CD4	阳性	9	156.321±23.332	4.665±0.326
	阴性	1	134.336	5.662

2.3 10例儿童白色糠疹的病例特征 HE显示,表皮角化过度7例(70.0%),角化不全2例,淋巴细胞侵入表皮3例,基底细胞液化2例(图1),免疫组化T细胞标记物CD4阳性率为90.0%(图2)。

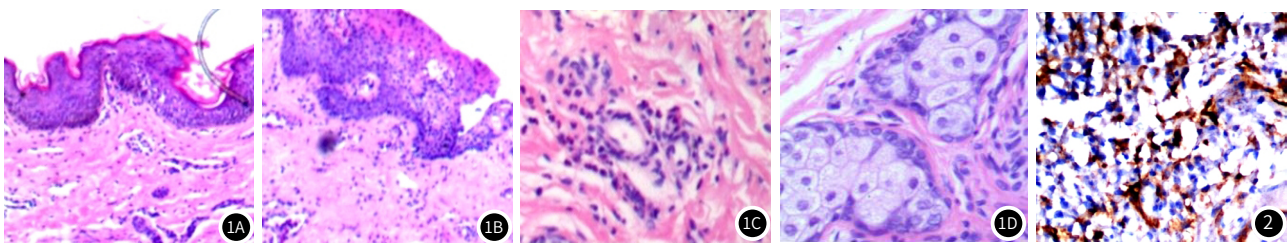


图1 白色糠疹的HE形态:图1A:表皮角化过度,图1B:角化不全,图1C:淋巴细胞侵入表皮,图1D基底细胞液化,HE×100。**图2** CD4在白色糠疹组织中的阳性表达,阳性反应为细胞呈棕褐色。IHC×100

3 讨论

白色糠疹是世界范围内常见的儿童疾病,部分患者可自愈却有很高的复发率,部分患者迁延至成年,皮肤的颜色减退给患儿的社交及身心健康带来了不良影响,阻碍了儿童的健康成长发育^[12]。目前尚无充分的研究证据明确白色糠疹的病因及发病机制,但是目前国内外的研究证据推测白色糠疹与白癜风这两种疾病具有一定的相关性。首先从临床表现上来看这两种疾病特点的共性是炎症后色素减退^[13]。SHARQUIE KE等人的研究发现家族病史有白癜风的白色患者在所有白色糠疹患者中占比31.25%,白色糠疹患者中白癜风的发病率为43.75%^[14],明显高于正常人群的白癜风发病率。研究表明白癜风与白色糠疹具有相似的发病机制——与黑素细胞减少或缺失相关。Jain A等人的研究结果表明:白癜风患者进展期与稳定期相比过氧化物歧化酶血液浓度明显升高,并且明显高于正常范围,推测白癜风的发生与机体的氧化与抗氧化失衡相关^[15]。基于白色糠疹与白癜风的相似性,我们推测氧化与抗氧化应激可能在白色糠疹的发病中也起着重要的作用。我们前期研究中发现,白色糠疹患儿血清明显低于正常值,锌离子作为SOD1的组成成分,我们推测锌的减少可能与SOD1的合成增多造成的锌离子大量消耗有关,并且发现白色糠疹患儿的MDA检测结果显示MDA水平明显低于正常值。为了探讨氧化与抗氧化失衡在白色糠疹发病中的作用,为了寻找白色糠疹的病因及发病机制,为预防及治疗白色糠疹提供参考,我们进行了本研究。

本研究分为白色糠疹组与正常组两组来进行研究,研究结果表明白色糠疹患儿的SOD-1-mRNA、HBA mRNA以及TH-mRNA均与正常儿童具有高显著差异,表明白色糠疹发病可能与氧化与抗氧化应激失衡有关,并且可能与黑素细胞缺失有关,这几种mRNA可能可以作为生物学标志辅助白色糠疹的诊断治疗及疗效判断等,并且提示白色糠疹的发病可能氧化应激反应,体内的羟

化反应,贫血以及Fe²⁺与Fe³⁺的转化等氧化还原反应有关。但是由于本研究样本量过少,同时研究水平有限,氧化应激以及黑色素合成等的相关指标检测较为有限,所以若想获得白色糠疹的mRNA基因表达谱,以及明确白色糠疹的发病机制仍需进一步扩大样本量进行更为详细精确的研究。

综上所述,高显著差异表达的几种mRNA可能是儿童白色糠疹的潜在生物标志物,儿童白色糠疹可能与机体氧化应激异常。

参考文献

- [1] Jadotte YT, Janniger CK. Pityriasis alba revisited: perspectives on an enigmatic disorder of childhood [J]. Cutis, 2011, 87(2): 66-72.
- [2] Moreno-Cruz B, Torres-Ivarez B, Hernández-Blanco D, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study comparing 0.0003% calcitriol with 0.1% tacrolimus ointments for the treatment of endemic pityriasis alba [J]. Dermatol Res Pract, 2012, 2012: 303275.
- [3] MIAZEK N, MICHAŁEK I, PAWŁOESKA-KISIEL M, et al. Pityriasis alba-common disease, enigmatic entity: up-to-date review of the literature [J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32(6): 786-791.
- [4] Jeejeebhoy KN. Human zinc deficiency [J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(1): 65-67.
- [5] Carneiro FR, Amaral GB, Mendes MD, et al. Tissue immunostaining for factor XIIIa in dermal dendrocytes of pityriasis alba skin lesions [J]. An Bras Dermatol, 2004, 89(2): 245.
- [6] WU C S, YU C L, WU C S, et al. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes [J]. Exp Dermatol, 2014, 13(10): 755-763.
- [7] 贺世豪, 贺世豪, 等. 儿童单纯糠疹与血吸虫感染相关性调查 [J]. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊, 2014, 11(1): 82-83.
- [8] Sharquie K E, Noaimi A A, Salmo H M. Pityriasis alba versus vitiligo [J]. Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery, 2013, 17(2): 51.
- [9] Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: zinc can be effective in treatment of vitiligo [J]. Indian J Dermatol, 2011, 56(5): 480.
- [10] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第2版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1032.
- [11] Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, et al. Zinc and human health: an update [J]. Arch Toxicol, 2012, 86(4): 521.
- [12] Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: zinc can be effective in treatment of vitiligo [J]. Indian J Dermatol, 2011, 56(5): 480.
- [13] SHARQUIE KE, NOAIMI AA, SALMO HM. Pityriasis alba versus vitiligo [J]. J Saudi Soc Dermatol Dermatol Surg, 2013, 17(2): 51-54.
- [14] Jain A, Mal J, Mehndiratta V, et al. Study of Oxidative Stress in Vitiligo [J]. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2011, 26(1): 78.

(收稿日期: 2021-09-15)