

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211222.1616.004.html\(2021-12-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211222.1616.004.html(2021-12-23))

白癜风与自身免疫性共病的研究进展*

王禹毅,王小琴 综述,刁庆春,林 茂,贾瑞玲[△] 审校
(重庆市中医院皮肤科/中西医结合诊治皮肤病重庆市重点实验室/
重庆市皮肤病学临床医学研究中心 400021)

[摘要] 白癜风是一种色素脱失性皮肤病,严重影响患者的生活质量。之前,临床医生通常将白癜风认为是一种单纯的皮肤病,但越来越多的研究证据表明白癜风与多种自身免疫性疾病存在相关性。白癜风伴发甲状腺疾病、斑秃、糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、干燥综合征等自身免疫性疾病的风险比一般人群明显提高。本文系统梳理了白癜风伴发自身免疫性共病的证据,以提高临床医生对白癜风自身免疫性共病的认识。

[关键词] 白癜风;自身免疫;共病;流行病学;综述

[中图分类号] R758.4+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)11-1973-04

Reserah progress of vitiligo and autoimmune comorbidities*

WANG Yuyi, WANG Xiaoqin, DIAO Qinchun, LIN Mao, JIA Ruiling[△]

(Department of Dermatology, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine/
Chongqing Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Dermatology by
Integrated Chinese and Western Medicine /Chongqing Clinical Medical
Research Center for Dermatology, Chongqing 400021, China)

[Abstract] Vitiligo is a depigmentation skin disease, seriously affects the quality of life of the patients. Previously, clinicians usually regarded vitiligo as a simple skin disease, but more and more research evidences show that vitiligo is correlated to a variety of autoimmune diseases. The risks of vitiligo complicating thyroid disease, alopecia areata, diabetes, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, Sjogren syndrome and other autoimmune diseases are significantly higher than those in the general population. This paper systematically sorted out the evidences of vitiligo complicating autoimmune comorbidity, so as to increase clinicians' understanding of vitiligo autoimmune comorbidity.

[Key words] vitiligo; autoimmune; comorbidity; epidemiology; review

白癜风是一种色素脱失性皮肤病,临床特征为皮肤、黏膜出现白色斑片及毛发变白,全世界的发病率为0.5%~2.0%,无明显性别差异^[1]。白癜风发病高峰在10~30岁,但可见于任何年龄^[2]。白癜风虽然不危及生命,但其明显的外表改变(尤其对于深色皮肤人群)和慢性病程往往会导致患者出现严重的自卑心理^[3];患者甚至会遭受歧视和侮辱^[4]。因此,临床医生不能将白癜风仅仅当作“美容问题”。白癜风发病机制复杂,涉及的学说包括自身免疫、遗传、神经、氧化应激及黑素细胞自毁等^[5]。自身免疫学说是目前最被广泛接受的白癜风病因假说,特别是非节段型白癜风^[6]。多个流行病学研究和病例对照研究发现,白癜风与多种自身免疫性疾病有关,且这些自身免疫性共病因年龄、性别和种族而异^[7]。了解和掌握

白癜风与自身免疫性共病的关系,不仅有助于理解白癜风的发病机制,而且有益于临床医生针对白癜风患者早期筛查、预防和治疗。

1 白癜风自身免疫性共病的流行病学特征

白癜风自身免疫性共病患病率在不同种族间存在差异,整体而言,白种人群合并自身免疫性共病的患病率较高,黄种人群次之,而黑种人群较低^[7]。欧洲的研究显示,自身免疫性共病的患病率为15.4%~41.5%^[8-9],北美的研究显示,自身免疫性共病患病率为19%~30%^[10-12]。而土耳其研究报道白癜风自身免疫性共病患病率高达55%,该项研究的作者认为土耳其近亲结婚的发生率较高可以部分解释其原因^[13]。在亚洲国家和地区中,日本的患病率为20.3%^[14],而中国台湾为14.4%^[15]。在非洲国家贝林开展的一项

* 基金项目:重庆市科卫联合中医药科研项目(2020ZY3807);重庆市科院所绩效激励引导专项(jxyn2019-1-1)。 作者简介:王禹毅(1987—),助理研究员,硕士,主要从事循证医学研究。 [△] 通信作者, E-mail:443977012@qq.com。

流行病学调查显示,仅有 2.8% 的患者有自身免疫性共病^[4]。

自身免疫性共病的类型似乎也存在种族差异。在美国进行的一项研究按照种族对自身免疫性共病进行了分层分析,发现白种人和西班牙裔/拉丁裔患者中最常见的自身免疫性共病是甲状腺疾病,亚裔美国患者常合并银屑病,而非裔美国患者最常见的共病是红斑狼疮^[12]。

白癜风自身免疫性共病在不同性别和年龄患者中也存在差异。有研究表明,女性白癜风患者更易患甲状腺疾病、特应性皮炎、类风湿关节炎、红斑狼疮和干燥综合征,而男性患者更易患银屑病;年轻白癜风患者更易合并肌无力,而干燥综合征和红斑狼疮在老年白癜风患者中更为常见^[12]。另外,白癜风患者年龄越大、发病年龄越晚、白癜风持续时间越长,发生自身免疫性共病的概率越大^[15]。

2 白癜风与自身免疫性共病的共同发病机制

白癜风患者同时伴有其他自身免疫性疾病与其共同的发病机制有关^[7]。对于泛发性白癜风,普遍认为黑色素细胞是由自身免疫机制破坏的。大多数白癜风患者,病变边缘可见浸润性淋巴细胞^[16]。部分白癜风患者可检测到高频率的循环黑素细胞特异性细胞毒性 T 淋巴细胞,一项比较黑素瘤和白癜风中细胞毒性 T 淋巴细胞对黑素细胞抗原的的研究发现,参与白癜风的黑素细胞特异性 T 细胞具有更高的亲和力^[17]。此外,全基因组相关性研究发现,白癜风与斑秃等其他自身免疫性疾病具有共享的遗传易感位点,也验证了白癜风与其他自身免疫性疾病的相关性^[18]。基因 PTPN22、CTLA42、LPP、CCR6、IL2RA、LRP1、UBASH3A、XPB1、C1QTNF6、FOXP3 在白癜风和许多其他自身免疫性疾病中均被检测到^[18]。有研究发现,白癜风患者对免疫抑制治疗有一定程度的反应,且白癜风累及眼睛和内耳可进一步支持自身免疫病因^[7]。

3 白癜风自身免疫性共病的种类

目前研究发现,在白癜风各种自身免疫性共病中,甲状腺疾病最为常见,其他共病包括斑秃、系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、干燥综合征、严重贫血、Addison 病、皮炎和硬皮病等^[7]。

3.1 甲状腺疾病

从 1941 年第 1 篇文献报道以来,已有多个研究证实了白癜风和甲状腺疾病存在相关性^[7]。2012 年一项纳入 48 个研究的系统评价对白癜风患者甲状腺共病患病率进行了汇总 meta 分析,结果发现白癜风患者中甲状腺疾病、自身免疫性甲状腺疾病和存在甲状腺特异性自身抗体的平均患病率分别为 15.1%、14.3% 和 20.8%;与健康人相比,白癜风患者发生甲状腺疾病的风险平均提高了 1.9 倍(95%CI:1.22~2.93),发生自身免疫性甲状腺疾病的风险平均提高了 2.5 倍(95%CI:1.49~4.25),甲状腺抗体升高的

风险平均提高 5 倍以上(95%CI:3.35~8.19)^[19]。

3.1.1 地域分布特征

由于各个国家人群碘摄入量存在差异,可能会影响甲状腺疾病的流行。白种人群国家白癜风患者合并甲状腺疾病的风险较高,如意大利(37%)^[8]、美国(11.8%)^[12]、土耳其(31%)^[13]、法国(20.9%)^[20]、加拿大(12%)^[21]、荷兰(6.2%)^[22]、印度(20%)^[23]、澳大利亚(21%)^[24]、克罗地亚(14.7%)^[25]、巴西(32.8%)^[26]。黄种人群国家相对风险较低,如日本(12%)^[14]、韩国(1.6%)^[27]、中国(2.4%)^[28]。

3.1.2 年龄分布特征

成人白癜风患者发生自身免疫性甲状腺疾病的中位患病率是 18.6%,是儿童患病率的 3 倍(6.9%),表明白癜风患者发生自身免疫性甲状腺疾病的风险随年龄的增加而增加^[19]。这与自身免疫性疾病发病率随着年龄的增加而增加的认知一致。但与健康人相比(4.3%),儿童白癜风患者发生自身免疫性甲状腺疾病的风险仍较高^[19]。

3.1.3 分型分布特征

与节段型白癜风相比,非节段型白癜风患者有更高的自身免疫性甲状腺疾病患病率,这与节段型白癜风(自身免疫学说)与非节段型白癜风(神经学说)的发病机制差异有关^[7]。一项针对非节段型白癜风患者的研究发现,女性自身免疫性甲状腺疾病患病率比男性更高,这可能和雌激素分泌水平有关,雌激素对自身免疫的刺激作用导致女性比男性更容易患有自身免疫性疾病^[11]。

3.2 斑秃

斑秃是一种免疫介导的脱发疾病,其患病率在全世界为 0.1%~0.3%,我国流行病学调查显示,斑秃患病率为 0.27%。在中国^[28]、美国^[9]、日本^[14]和意大利^[8]的调查发现,白癜风患者同时伴发斑秃的患病率分别为 0.89%、3.8%、5.3% 和 0.6%,明显高于一般人群。白癜风和斑秃都是自身免疫性疾病,两种疾病在先天免疫系统和适应性免疫系统水平上有相似之处。增加的活性氧种类和高细胞应激水平被认为是先天免疫系统在这两种疾病中的起始触发器。白癜风和斑秃小鼠模型的机制研究提示, γ 干扰素(interferon- γ , IFN γ)驱动的免疫反应,包括 IFN γ 、IFN γ 诱导的趋化因子和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞是疾病发病的主要驱动因子^[29]。这些研究为临床治疗这两种疾病提供了可能的思路。

3.3 糖尿病

有 1%~7% 的白癜风患者患有糖尿病,这一患病率明显高于 0.674% 的总体人群糖尿病患病率^[25]。促炎细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α , 与代谢综合征中胰岛素抵抗和内皮功能障碍的发病机制有关,导致弥漫性亚临床炎症的存在。与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化相关的 IL-6、IL-1 和 TNF- α 也是白癜风发病机制中发挥作用的细胞因子,这可能加强

了这两种疾病之间的联系^[30]。ZHANG等^[28]在一项对6516例白癜风患者研究中发现,家族性白癜风患者中糖尿病发生率为3.3%,明显高于其人群。GOPAL等^[23]研究发现,白癜风的严重程度与糖尿病之间存在统计学上的明显相关性,泛发性白癜风患者的糖尿病患病率高于局限性白癜风患者。该研究同时发现白癜风伴发糖尿病见于非节段型白癜风患者,未观察到节段型白癜风患者伴发糖尿病。

3.4 红斑狼疮

红斑狼疮在普通人群的患病率地域差异较大,不同国家的患病率在0~0.2%,我国患病率为0.03%~0.07%。美国^[11]、意大利^[8]和中国台湾^[15]的调查研究发现,白癜风发生红斑狼疮的患病率分别为0.30%、0.60%和0.28%,明显高于一般人群。美国的研究按照种族(黑人、白人、其他)进行分层分析,发现黑人白癜风患者伴发红斑狼疮最多^[11]。中国台湾的研究分层分析发现,红斑狼疮在女性和老年患者中最常见^[15]。

3.5 类风湿性关节炎

中国^[28]和美国^[11-12]的研究都显示,白癜风患者伴发类风湿性关节炎的风险增高。美国的两项研究发现白癜风合并类风湿性关节炎的患病率分别为2.90%、3.80%,而中国研究报道的患病率为2.20%,都明显高于健康人群(0.34%)。分层分析发现,非裔美国人患病率高于其他种族美国人^[12]。ZHANG等^[28]研究发现,白癜风患者的一级家属的类风湿性关节炎患病率明显增加(0.59%)。

3.6 干燥综合征

干燥综合征是一种以干燥性角结膜炎,慢性唾液腺炎为主要特征,伴有胶原疾病的自身免疫性疾病。多个研究发现白癜风与干燥综合征存在相关性,如美国一项研究根据过去十年的回顾性数据预测,每10万白癜风患者,伴发干燥综合征的患者为182例,而一般人群只有14例,风险增加了13倍,差异具有统计学意义($P < 0.05$)^[12]。在中国台湾进行的研究显示,白癜风伴有干燥综合征的患病率为0.59%,高于一般人群的0.36%。CHEN等^[15]分层分析显示,年龄越大,白癜风伴发干燥综合征的风险越大;与健康人群相比,20~39、40~59、60~79各年龄段白癜风患者患干燥综合征的风险分别提高了1.2、1.34、3.74倍。

3.7 炎症性肠病

炎症性肠病为累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病,已知肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎性反应在炎症性肠病发病中起重要作用。美国的两项研究发现白癜风和炎症性肠病存在明显相关性,患病率分别为2.3%和0.7%,高于健康人群患病率(0.37%)^[11-12]。在一项对2624例白癜风患者及其一级亲属的调查中,先证者中炎症性肠病的患病率(0.67%)增加,但一级亲属中并未发现这种趋势^[31]。

4 总结与展望

之前临床医生倾向于把白癜风当作一种单纯的色素脱失性皮肤病,而越来越多的证据表明,在白癜风患者群体中,伴发甲状腺疾病、斑秃、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、干燥综合征等自身免疫性疾病的风险明显增加^[7]。白癜风与自身免疫性疾病的关联性,与共同遗传背景和自身免疫病因有很大关系^[7]。甲状腺疾病、红斑狼疮等自身免疫性共病的患病率似乎和种族、性别、年龄和白癜风的分型等有关系。临床医生需要注意白癜风与自身免疫性共病之间的相互作用,如患有共病是否会加重白癜风的病情、共病是否影响会白癜风治疗措施的疗效、治疗共病是否有助于改善白癜风病情等仍需进一步研究。因此,临床医生有必要加强对白癜风及其共病认识,以改善白癜风患者的疾病负担和生活质量。

参考文献

- [1] FRISOLI M L, ESSIEN K, HARRIS J E. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 621-648.
- [2] ZHANG Y, CAI Y, SHI M, et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163806.
- [3] BONIFACE K, SENESCHAL J, PICARDO M, et al. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(1): 52-67.
- [4] DÉGBOÉ B, ATADOKPÈDÉ F, SAKA B, et al. Vitiligo on black skin: epidemiological and clinical aspects in dermatology, Cotonou (Benin) [J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(1): 92-96.
- [5] EZZEDINE K, ELEFTHERIADOU V, WHITTON M, et al. Vitiligo [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 74-84.
- [6] MALHOTRA N, DYTOC M. The pathogenesis of vitiligo [J]. *J Cutan Med Surg*, 2013, 17(3): 153-172.
- [7] DAHIR A M, THOMSEN S F. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): 1157-1164.
- [8] INGORDO V, CAZZANIGA S, RAONE B, et al. Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study [J]. *Dermatology*, 2014, 228(3): 240-249.
- [9] VAN GEEL N, SPEECKAERT M, BROCHEZ L, et al. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(6): 741-746.

- [10] SPRITZ R A. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2010, 20(7): 745-754.
- [11] GILL L, ZARBO A, ISEDEH P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(2): 295-302.
- [12] SHETH V M, GUO Y, QURESHI A A. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study[J]. *Dermatology*, 2013, 227(4): 311-315.
- [13] AKAY B N, BOZKIR M, ANADOLU Y, et al. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(10): 1144-1150.
- [14] NARITA T, OISO N, FUKAI K, et al. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(4): 505-508.
- [15] CHEN Y T, CHEN Y J, HWANG C Y, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(7): 1362-1369.
- [16] AL-FARESI F, ELEFThERIADOU V, MULEKAR S V, et al. Vitiligo: clinical presentation and management[M]. Newark: John Wiley Sons, 2013: 173-185.
- [17] PALERMO B, CAMPANELLI R, GARBELLI S, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(2): 326-332.
- [18] SPRITZ R A. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(2): 268-273.
- [19] VRIJMAN C, KROON M W, LIMPENS J, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(6): 1224-1235.
- [20] GEY A, DIALLO A, SENESCHAL J, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(4): 756-761.
- [21] SAWICKI J, SIDDHA S, ROSEN C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients[J]. *J Cutan Med Surg*, 2012, 16(4): 261-266.
- [22] KROON M W, VRIJMAN C, CHANDECK C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79: 137-144.
- [23] GOPAL K V, RAO G R, KUMAR Y H. Increased prevalence of thyroid dysfunction and diabetes mellitus in Indian vitiligo patients: A case-control study[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2014, 5(4): 456-460.
- [24] ZETTINIG G, TANEW A, FISCHER G, et al. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131(2): 347-354.
- [25] PRCIC S, DJURAN V, KATANIC D, et al. Vitiligo and thyroid dysfunction in children and adolescents[J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2011, 19(4): 248-254.
- [26] NUNES D H, ESSER L M. Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease[J]. *An Bras Dermatol*, 2011, 86(2): 241-248.
- [27] BAE J M, LEE J H, YUN J S, et al. Vitiligo and overt thyroid diseases: a nationwide population-based study in Korea [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(5): 871-878.
- [28] ZHANG Z, XU S X, ZHANG F Y, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients[J]. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301(2): 167-173.
- [29] BALDINI E, ODORISIO T, SORRENTI S, et al. Vitiligo and autoimmune thyroid disorders [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 290.
- [30] D'ARINO A, PICARDO M, TRUGLIO M, et al. Metabolic comorbidities in vitiligo: a brief review and report of new data from a single-center experience[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8820.
- [31] ALKHATEEB A, FAIN P R, THODY A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families[J]. *Pigment Cell Res*, 2003, 16(3): 208-214.