

血汗症的发病机制及临床研究现状

何月^{1,2}, 段妍^{2*}, 李睿亚¹, 莎娜¹, 李林烨^{1,2}, 刘芳芳^{1,2}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059 2. 内蒙古自治区人民医院 皮肤性病科)

摘要: 血汗症(Hematidrosis)是一种很罕见的疾病,至今报道的病例总数也不及100例,但由于该疾病的特殊性,会对患者的正常生活、精神心理等产生不良影响。该病的特点是在没有破损的皮肤或者黏膜表面有血液呈汗样渗出,目前病因未明确。血汗症可能的诱发因素有极度的紧张或恐惧、焦虑等。该病有自限性,主要治疗方法是使用 β -受体阻滞剂,多数患者预后良好。现对该疾病的病因、临床表现、诊断及治疗等研究进展进行综述,为进一步明确该病机制及后续研究提供参考。

关键词: 血汗症;发病机制;临床研究

中图分类号: R751

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)06-0660-05

THE PATHOGENESIS AND CLINICAL STATUS OF HEMOHIDROSIS

HE Yue, DUAN Yan, LI Ruiya, et al

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Blood-sweat (Hematidrosis) is a very rare disease, the total number of cases reported so far is less than 100 cases, but because of the particularity of the disease, it will have adverse effects on the normal life, mental psychology and so on. The disease is characterized by sweat like exudation of blood on the surface of undamaged skin or mucous membrane, at present, the etiology is not clear. The possible predisposing factors of hyperhidrosis are extreme tension or fear, anxiety and so on. The disease is self limiting, the main treatment method is to use β -receptor blockers, and the prognosis of most patients is good. In this paper, the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease are reviewed, which provides a reference for further clarification of the mechanism and subsequent research.

Key words: hematidrosis; pathogenesis; clinical study

血汗症(Hematidrosis),也称为血汗病或半流血症,本病通常为血液或血液色素混合于汗液排出,一般见于血友病、鼠疫、月经异常及严重神经疾病患者,有人也称之为特发性血汗症^[1]。其特征是从完整的皮肤或黏膜中反复、自发、自限性的渗血的发作^[2]。使用检索词“血汗症”或“hematidrosis”在中国知网、万方医学、pubmed等数据库检索发现,到目前为止,国内外报道的病例不足100例,女性稍多于男性。本文就血汗症的发病机制研究现状、临床表

现、诊断及治疗的研究现状进行综述,从而为今后的进一步研究奠定基础。

1 发病机制

在历史上,血汗症与宗教信仰联系在一起,被认为是污名化。圣经中提到耶稣基督在被钉死在十字架前祈祷时,有血汗的经历。此外,文艺复兴时期著名的艺术家和作家莱昂纳多·达·芬奇(Leonardo Da

收稿日期: 2021-10-18; 修回日期: 2021-11-23

基金项目: 国家自然科学基金(81660515)

作者简介: 何月(1993-),女,内蒙古医科大学2019级在读硕士研究生。

通讯作者: 段妍,主任医师, E-mail: 136399711@qq.com 内蒙古自治区人民医院皮肤性病科, 010010

Vinci)描述了一名士兵在参战前流血汗。16世纪意大利一位著名的医生安东尼奥·布拉萨沃拉(Antonio Brassavola)治疗了一位在月经周期中流血泪的修女^[2]。通过查询与血汗症相关的国内外文献,现将该疾病的病因及发病机制进行阐述。

1.1 病因

(1)可见于全身性疾病、出血性疾病;如坏血病、癫痫、疟疾、破伤风等;(2)可见于替代性月经,特指与月经周期相关的无破损皮肤自发出血;(3)可见于过度劳累,过度劳累引发血汗症仅占极少数,主要为男性;(4)可见于心理精神状态不佳,心因性血汗症最多见,例如焦虑、沉思、惧怕和宗教信仰等。其中,单次血汗发作者均与极度恐惧有关,多次血汗发作者常与情绪激动或催眠治疗相伴发,多见于极度焦虑和歇斯底里者,男女比例大致相同;心因性出血斑是心因性血汗症最多见类型,尤其易发生于女性;(5)可见于一些不明原因^[3,4],少数病例也与剧烈运动、暴露于炎热天气、劳累、服用药物、接触物等有关,但并未证实。

1.2 发病机制

1.2.1 血管因素 血汗症的发病机制目前不明,普遍认为该疾病的发生与交感神经激活有关系,由于极端的身体或情感压力,激活交感神经系统引起战斗或逃跑的反应(由肾上腺素所引起的反应,即与恐惧的事进行战斗或者逃跑),进而导致供给汗腺的毛细血管收缩。当焦虑消退时,血管扩张至破裂点,导致血液通过汗腺附近的血管,并几乎可在身体任何部位的完整皮肤表面或黏膜上呈现出与汗水混合的血滴,渗出的血液具有与外周血液相同的细胞成分^[5,6]。2020年Matsuoka等^[7]报道了1例血汗症,出血后立即进行的皮肤活检没有显示明显的异常,但发现了汗腺附近的微血管,证实了该理论。

一些文献也提出血汗症的病理基础可能是一种特殊类型的血管炎,但具体的作用机制不明。2004年张凤奎等^[9]进行了1例皮肤紫癜伴发血汗症的报道。2017年Antunes等^[8]进行了1例紫癜伴发血汗症、血尿的报道。血管炎是指有血管及其周围的炎症及坏死表现的临床病理过程,过敏性紫癜是侵犯皮肤或其他器官的毛细血管及毛细血管后静脉的一种IgA介导的过敏性小血管炎,与IgA沉积有关^[1],最常影响儿童,在成人中这种情况极为罕见,估计发病率为0.1‰~1.2‰。其病因尚不清楚,但90%的病例报告有近期呼吸道感染史。其发病机制是III型变态反应,进而导致毛细血管的通透性

及脆性增高^[8]。过敏性紫癜的发病机制与血汗症的发病机制是否具有-致性,过敏性紫癜也许是血汗症的诱因,现因为报道的血汗症病例较少且未进行深入研究,还需进一步探讨。

1.2.2 非血管因素

1.2.2.1 真皮缺损 真皮缺损所致的基质无力是解释血汗症发生的另一种理论。根据这一理论,这些缺陷与真皮血管间隙之间的沟通可能导致扩张血管的血液积聚。每当血管腔内的正压超过一定水平时,血管腔就会破裂且不留疤痕,随后,血液就会通过汗管渗出或直接进入皮肤表面。这种现象就像气球一样,会出现起起伏伏的现象,从而解释了血汗症的出血是间歇性和自限性的。出血之所以间歇性的是因为血管腔在渗出内容物后会消失,但在血流停止后会再次发生重建。因此立即活检对明确诊断很重要,无症状期的活检未发现任何充满血液的血管间隙、皮内出血或毛囊、皮脂腺或汗腺异常。“血汗症”一词被提出,因为它与汗液一样出现并且血液可通过汗管排出^[5]。2008年Manonukul等^[9]人在1例血汗症中对患者的头皮进行了活检,发现少数不明显的疏松区域汇聚成充满血液的较大空间,该空间或腔隙中的血液可直接在皮肤表面或毛囊开口处渗出。由于缺乏内皮细胞,这些区域没有血管来源。这种现象的其他组织学描述仍然缺乏。一种可能的假设是肾上腺素引起的汗腺周围血管收缩,随后扩张加剧,使血液充满汗腺导管。

1.2.2.2 黏膜细胞病变 2006年夏尤佳等^[10]报道了1例血汗症,患儿口腔黏膜病理检查发现鳞状上皮细胞间桥明显,一处细胞间出现裂隙通道,间裂隙通道可见红细胞,通道深入真皮乳头层;经免疫组化标记,排除通道存在毛细血管组织结构。结合临床考虑,该通道为细胞间-间隙增宽所致,此细胞间-间隙通道与真皮乳头层毛细血管之间的关系目前尚无法确认。据此,提示血汗症可能是一种特殊类型的皮肤黏膜良性病变,与汗腺和毛细血管病变无关。经检索,该病理现象无相关文献报道,而且是首次发现,本病例从皮肤黏膜的病理活检角度颠覆了“血汗症为汗腺功能性疾病”的说法,那么血汗症是一种与血管相关病变有关的疾病还是一种黏膜病变尚不能下定论。2020年Corra等^[11]报道了1例血汗症,该患者除有血泪外还伴有口腔黏膜出血,因为该患者只有黏膜受累,没有过完整的皮肤出血发生,因此血汗症是否是黏膜细胞病变所导致的疾病还有待进一步研究。

1.2.2.3 大体囊性病液蛋白 15 (GCDFP15)及 CD34 阳性细胞 2020 年 Murota 等^[12]进行了 1 例手足血汗症的报道,该患者无痒或痛感,无任何明显诱因,没有时间规律,出现血汗,通过检测血汗的代谢组与汗液是相似的,病理没有异常,包括紧密连接蛋白 claudin 3 的表达也无异常,claudin 3 是汗腺紧密连接的一种成分,在患者的外汗腺中表达与对照组相似。左手掌皮肤标本苏木精-伊红染色未见明显变化,仅见少量萎缩和大体囊性病液蛋白 15 (GCDFP15)阳性小汗腺。汗腺腔内未发现血细胞。

大囊肿病液体蛋白-15 (gross cystic disease fluid protein-15, GCDFP-15)是乳腺囊肿液中的一种较大的组成蛋白,与催乳素诱导蛋白有相同的氨基酸片段,可在任何具有大汗腺特征的细胞中表达。后者除了乳腺外,还包括涎腺的腺泡和大汗腺腺体以及皮肤和外阴等部位的 Paget 病。乳腺癌与皮肤附属器和涎腺发生的导管癌具有同源性表现,它们都可表达 GCDFP-15。但其他类型的癌很少表达 GCDFP-15,因此它可作为转移性癌的鉴别诊断抗体^[13]。GCDFP-15 在顶泌上皮、泪腺、耵聍腺、Moll's 腺、下颌腺、气管支气管腺体、舌下腺和小唾液腺的胞浆中均有表达^[14]。

该患者的免疫组化染色显示汗腺周围 CD34 阳性细胞增多,从组织病理学观察,进一步推测创伤性压力破坏了小血管,增加了汗腺周围 CD34 阳性细胞的数量,虽然不能解释 CD34 阳性细胞的增加是如何导致血汗症的发病机制,但血管数量的增加可能会以某种方式导致血细胞渗入汗液。目前认为,CD34 阳性细胞是包含内皮祖细胞在内的一组较纯化的干细胞群,可参与血管的再生等。可猜想血汗症的发病机制是由于患者汗腺周围的 CD34 阳性细胞增多,进而新生血管增生引起出血。

到目前为止,还不能确定血细胞是如何与汗水混合形成血汗的,仍需要进一步的精确相关结构并进行观察研究,如电子显微镜分析,以确定毛细血管和汗腺之间的穿透路径^[12,15]。

1.2.2.4 遗传因素 2019 年 Hoover 等^[16]进行了 2 例血汗症的报道,这 2 例患者是兄妹,他们在 2 岁前均出现自发性血汗。据患者的母亲说,另一个兄弟姐妹在年轻时曾因不明出血的并发症而死亡。据我们所知,以前没有涉及 2 例血汗症相关患者的报告。作者曾建议患者行全外显子组测序来确定该家族的遗传病因,但迄今为止尚未进行。这表明了血汗症的一种可能的遗传倾向,这种遗传倾向还需

要更多的病例以及相关的基因分析才能被确定。

总体来说,血汗症的病因主要与器质性疾病及精神性疾病相关,其他因素相对少见,而血汗症的发病机制大多文献认为与血管的病理机制相关,其他发病机制仍需要进一步收集病例进行深入研究。

2 临床表现

血汗症出现前部分患者可出现出血部位的疼痛,局部皮肤可充血或没有任何征兆。血汗症的临床表现主要为血性液体从无破损的皮肤黏膜表面溢出,持续时间短,多反复发作^[16]。常出现的部位有前额、面部、颈部、眼、口、鼻、耳、腋下、双手足,也可见于甲周、外阴、脐部,同时可伴有舌部或胃肠道出血等,每一次的出血量各不相同,但通常出血量都很少,出血可只见于一个部位,也可以几个部位同时出现,出血时间可持续几分钟到十几分钟不等,大多数病例除出血之外,基本无其他异常情况,实验室指标均正常。这种现象在不同病例的发作中有所不同,可以是规律性的、间歇性的,也可以是单发性的。它通常是自我限制性的,不会影响患者的健康状态^[17]。少数病例出血前有头痛^[4]、消化道症状^[9]、神经精神症状如癫痫等。据报道,胃、肺、肠、乳腺和外耳道的黏膜也可以发生与月经周期相对应的周期性出血^[3],类似于皮肤子宫内膜异位症。

使用检索词“血汗症”或“hematidrosis”在中国知网、万方医学、pubmed 等数据库检索,现将国内外所报道的血汗症进行汇总。所报道的文献中患者女性比例偏多,且年龄偏小。出血部位:头皮 10 例,前额 13 例,面部 8 例,眼 14 例,鼻 10 例,舌 5 例,耳 10 例,躯干 18 例,手足 27 例,趾(指)甲 9 例。可以看出从出血部位来分辨是否是大小汗腺的分泌比较困难。大多数患者血汗症的发作是没有特殊原因的,是自发性的,共有 28 例。除此之外,有 10 例患者是精神因素诱发,1 例患者是癫痫诱发,有 5 例患者是剧烈运动、劳动或者劳累后诱发,1 例患者是气温变化诱发,2 例患者是外伤诱发,4 例患者是头痛诱发,还有 1 例患者是多脏器衰竭。可以得出除自发性外,精神因素尤其是极度恐惧和抑郁情绪是诱发血汗症的主要因素,其次是剧烈的运动或者劳累后,由此可以看出血汗症的发生与神经系统的作用密不可分,尤其是肾上腺素的分泌与调控。有 32 人来自中国,2 例来自日本,6 例来自印度,2 例来自西班牙,3 例来自伊朗,1 例来自泰国,2 例来自英

国,2例来自意大利,1例来自德国,1例来自沙特阿拉伯,1例来自土耳其,1例来自葡萄牙,1例来自巴西。可以看出大多数患者来自亚洲,欧洲病例相对少,所收集的中国病例较多,可能因为所检索文献数据库的地域优势,但仍能发现血汗症的发病在亚洲相比其他地方较多。从治疗方面看,有14例患者未进行治疗就可以自愈或失去随访,表明血汗症是自限性的;有17例患者进行了 β 受体阻滞剂的治疗;大多患者使用的 β 受体阻滞剂是普萘洛尔,而且使用后可见血汗发生的频率和次数明显减少直至不再发生;有8例患者进行了中药治疗;有3例患者进行了心理治疗,其余分别使用了自来水离子电渗疗法、肾上腺素、泼尼松龙和维生素C、芦丁片等药物,均有不同的作用效果。

3 诊断

要确定血汗症的诊断,首先必须要排除器质性疾病,例如血小板异常、凝血障碍等,通过查询文献,大多数病例的各项化验(包括血、尿、便常规、凝血、生化、免疫、肝肾功能)均在正常范围且各项检查未见明显异常。患者出现血汗应立即进行活检,这对于明确诊断以及进一步明确病因很重要,收集渗出物,镜检可见红细胞,通过相关生化分析可证实是血液与汗液的混合物。

通过查询近几年文献,血汗症的诊断必须符合下列诊断标准:(1)反复的、自发的、无痛的和自限性的渗出血液,且必须由卫生专业人员确认;(2)做血液生化检查可发现血液成分;(3)出血部位是完整的、没有破损、毛细血管扩张或紫癜以及擦拭后的区域没有渗血的迹象。所有这些标准都必须满足,以排除器质性出血性疾病、自身造成的出血、人造染料和色汗症(有色汗液)^[2]。

4 治疗

治疗血汗症的口服药物包括 β 受体阻滞剂、抗焦虑药物、抗抑郁药物、维生素C、止血敏、维生素K等止血药物,很少病例局部外用阿托品贴片,用纱布滴肾上腺素也可缓解^[19]。也有很多病例经过中医辨证治疗,症状完全缓解。部分病例未经治疗也可完全好转,进一步说明了该病的自限性。由于系统性疾病导致的血汗症,其预后取决于系统性疾病的治疗效果。

4.1 β 受体抑制剂

大多数使用 β 受体抑制剂的患者效果都很好,而且口服普萘洛尔(心得安)大部分患者的症状可缓解,这也证明了交感神经系统参与血汗症的发病。普萘洛尔治疗血汗症的机制还未完全研究清楚,可能为抗血管舒张作用,即收缩血管;抑制细胞增殖,阻断血管生成相关信号通路,例如使NO的合成和释放减少,从而抑制血管平滑肌舒张,使血管收缩;抑制血管内皮生长因子,减少血管表达,促使毛细血管内皮细胞死亡,进一步减少新生血管的生成^[19,20]。

4.2 心理治疗

心理治疗也可治愈部分由精神因素诱发的患者,更加支持了血汗症这种疾病是由压力和焦虑引起的,可能会进一步促进交感神经系统的过度激活^[17]。通过使用抗焦虑药物、抗抑郁药物以及相应的心理辅导治疗,部分患者即使未口服药物治疗也可以取得好的效果。

4.3 中药治疗

部分患者通过口服中药治疗也能得到很好的效果,即通过中医辨证治疗,出现血汗的情况也可以完全缓解。

4.4 维生素C和芦丁片等药物治疗

这些药物可以通过维持血管弹性,增强毛细血管抵抗力,降低毛细血管脆性与通透性,并促进细胞增生和防止血细胞凝集,从而对血汗症的治疗也起部分作用效果,但不如 β 受体抑制剂的作用效果好。

4.5 肾上腺素

肾上腺素可以收缩皮肤血管,2017年Yeşilova等^[21]进行了1例血汗症的报道,并表明在出现血汗症的情况下,首先必须确定皮肤是否受到任何创伤,在这种情况下用局部外用肾上腺素治疗可能是有用的。

4.6 自来水离子电渗疗法

2020年Murota等^[12]使用自来水离子电渗疗法治愈了1例血汗症,自来水离子电渗疗法未在国内数据库检索到,但是离子电渗疗法是一种广泛使用的药物输送技术,已在临床上用于改善局部制剂中药物和其他活性成分通过皮肤的渗透性^[21]。离子电渗技术作为一种非侵入性、成熟的物理促渗方式,能有效解决药物经皮肤、角膜和黏膜转运速率低下和吸收量少的难题。相比其他促透方式而言,具有给药效率高和递送剂量可控等优势,有

关离子导入小分子的文献报道较多,其广泛应用于局部麻醉、镇痛、多汗症、银屑病与皮肤癌的治疗,以及跨上皮角膜交联等辅助治疗。涉及药物种类包括非甾体抗炎药、阿片类、局部麻醉药、维生素、氟化物、抗癌药、抗菌药、抗真菌药、抗病毒药、血管扩张剂和激素类药物^[23]。自来水离子电渗疗法一般用于多汗症、手汗症的治疗,该例患者使用该疗法后效果良好。

5 结语

血汗症,也称为血汗症、半流血症或血滤泡汗液症,是一种非常罕见的疾病,血液几乎可以从身体任何部位的完整皮肤表面或黏膜渗出^[24]。本疾病病因及发病机制尚未明确,因发病的特殊性,患者的病理及相关变化较难收集,所以总结该病发病人群发生血汗的规律性及相关诊断与治疗很有必要。关于血汗症的发病机制及相关治疗研究仍需收集更多病例进行进一步的分析。

参考文献

- [1]赵辨.中国临床皮肤病学[M].2版.南京:江苏凤凰科学技术出版社,2017:1308
- [2]Shahgholi E. A case series of hematohidrosis: A puzzling medical phenomenon[J]. Turk J Pediatr. 2018;60(6):757-761
- [3]张凤奎,郑亚丽,刘津华,等.血汗症的临床及实验室研究——一例报告及文献复习[J].中华血液学杂志,2004(03):22-25
- [4]Meyer J, Spacil K, Stehr M, et al. Hematidrosis After Head Injury—A Case Report[J]. Klin Padiatr. 2019;231(6):326-327
- [5]Shahgholi E. A case series of hematohidrosis: A puzzling medical phenomenon[J]. Turk J Pediatr, 2018;60(6):757-761
- [6]Jayaraman AR, Kannan P, Jayanthini V. An interesting case report of hematohidrosis[J]. Indian J Psychol Med, 2017;39(1):83-85
- [7]Matsuoka R, Tanaka M. Hematidrosis in a Japanese girl: Treatment with propranolol and psychotherapy[J]. Pediatr Int, 2020;62(8):1001-1002
- [8]Antunes AS, Peixe B, Guerreiro H. Hematidrosis, Hemolacria, and Gastrointestinal Bleeding[J]. GE Port J Gastroenterol. 2017;24(6):301-304
- [9]Manonukul J, Wisuthsarewong W, Chantorn R, et al. Hematidrosis: a pathologic process or stigmata[J]. A case report with comprehensive histopathologic and immunoperoxidase studies. Am J Dermatopathol. 2008;30(2):135-139
- [10]夏尤佳,吴岚莹,戴强,等.“玄府闭塞”说与血汗症的治疗—附血汗症1例治验分析[J].上海中医药杂志,2006(12):43-45+87
- [11]Corra, Quintarelli L, Caproni M. Bleeding from the oral cavity: a new case of hematohidrosis[J]. Int J Dermatol. 2020;23
- [12]Murota H, Kotobuki Y, Yamaga K, et al. Female child with hematidrosis of the palm: Case report and published work review[J]. J Dermatol, 2020;47(2):166-168
- [13]皋岚湘,丁华野,李琳,等.GCDFP-15在乳腺浸润性癌、导管原位癌和周围正常小叶中的表达[J].诊断病理学杂志,2005(01):26-29+92
- [14]余光银,蔡广玲,马雅,等.GCDFP-15在大汗腺免疫组化染色中的最佳表达方法[J].齐齐哈尔医学院学报,2010;31(02):186-187
- [15]伏瑶,李航,杨震,等.瓜蒌皮通过金属基质蛋白酶9促进高脂脂合并心肌缺血大鼠CD34阳性细胞动员[J].中华中医药杂志,2017;32(11):5139-5142
- [16]Hoover A, Fustino N, Sparks AO, et al. Sweating Blood: A Case Series of 2 Siblings With Hematohidrosis [J]. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;10:1097
- [17]Alsermani M, Alzahrani H, El Fakih R. Hematidrosis: A fascinating phenomenon—case study and overview of the literature[J]. Semin Thromb Hemost. 2018;44(3):293-295
- [18]Kluger N. Hematidrosis (bloody sweat): a review of the recent literature (1996–2016). Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(2):85-90
- [19]宋会新,林春男,王田友,等.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的作用机制研究进展[J].中国口腔颌面外科杂志,2020;18(02):182-185
- [20]李纬云.普萘洛尔治疗小儿血管瘤的临床效果及护理方法[J].皮肤病与性病,2020;42(05):722-723
- [21]Yeşilova Y, Turan E, Aksoy M. Hematidrosis on the forehead following trauma: a case report[J]. Int J Dermatol. 2017;56(2):212-214
- [22]Chen K, Puri V, Michniak KB. Iontophoresis to overcome the challenge of nail permeation: considerations and optimizations for successful ungual drug delivery[J]. AAPS J. 2021;23(1):25
- [23]龚英彪,江昌照,张琪,等.离子电渗给药技术研究进展[J].中国现代应用药学,2020;37(11):1402-1408
- [24]Hansson K, Johansson EK, Albage M, et al. Paediatric haematidrosis: an overview of a rare but clinically distinct condition[J]. Acta Paediatr. 2019;108(6):1023-1027