文章编号:1000-5404(2010)01-0085-04

论著

应激生活事件和斑秃发生风险的相关性调查

郭红卫[1],冯正直[2],钟白玉[1],杨希川[1],邓 军[1],郝 飞[1] (400038 重庆,第三军医大学:西南医院皮肤科,重庆市皮肤性病研究所[1],护理系心理学教研室[2])

[摘要] **目的** 调查斑秃患者发病和精神因素的相关性,揭示精神因素在斑秃发病中的潜在作用。**方法** 收集2008年3月至2009年3月西南医院皮肤科确诊斑秃患者和健康人群,采用病例对照研究方法,记录研究对象的流行病学情况,采用Thomas Holmes和Richard Rahe社会再适应量表调查斑秃患者发病6个月前应激生活事件及健康对照填表前6个月的应激生活事件,统计学分析斑秃发病和应激生活事件的相关性。**结果** 斑秃患者应激生活事件的发生率与患者性别及斑秃类型无统计学差异($P>0.05$)。51.34%的斑秃患者在发病前6个月经历过2项以上应激生活事件,32.05%的对照在填表前6个月经历过2项以上应激生活事件,两者差异有统计学意义($P<0.01$)。主要的应激生活事件为睡眠改变、个人习惯改变、居住环境改变、家庭问题、工作问题、学习问题和财政问题。斑秃患者组的SRRS评分高于健康对照组($P<0.01$),斑秃患者发病前应激状态明显高于健康对照。经多因素Logistic回归分析,睡眠改变、学习问题、个人习惯改变和家庭问题应激生活事件是斑秃发生的危险因素。**结论** 应激生活事件对斑秃的发生起着一定作用,应激诱发斑秃机制将有助于斑秃防治措施的开发。

[关键词] 斑秃;应激;社会再适应量表
[中图法分类号] R395; R758.71; R195.4 **[文献标志码]** A

Correlation of stressful life events and risk of alopecia areata

Guo Hongwei[1], Feng Zhengzhi[2], Zhong Baiyu[1], Yang Xichuan[1], Deng Jun[1], Hao Fei[1] ([1]Department of Dermatology, Southwest Hospital, [2]Department of Psychology, College of Nursing, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of psychosocial factors with risk of alopecia areata (AA). **Methods** Case-control study was performed on 261 AA patients identified in our department from March 2008 to March 2009, and 259 age and sex-matched health controls from Southwest Hospital. Data for clinic and demographic factors were obtained by standard approaches. Stressful situations were evaluated by using Holmes and Rahe's social readjustment rating scale (SRRS) for the patients in the past 6 months of AA onset and for healthy controls before the enrolling. **Results** The effects of stress on AA were similar in men and women, as well as in various AA type (Fisher's exact test, $P>0.05$). There were 51.34% of AA patients experiencing at least 2 stressful events, compared with 32.05% of controls ($P<0.01$). The main stressful life events were changes of sleep, modification of habits, family troubles, problems of work and school as well as involvement of finance. The SRRS results showed that the patients with AA had a higher depression scores than controls ($P<0.01$). Stress life events occurred in the patients with AA more frequently than healthy controls. **Conclusion** These findings indicate that stressful life events are associated with AA and AA may, in some patients, be triggered by stress. The clarification of the stress triggering mechanisms may be a way to guard against AA.

[Key words] alopecia areata; stress; social readjustment rating scale

Corresponding author: Hao Fei, Tel: 86-23-68754416, E-mail: haofei62@medmail.com.cn

斑秃(alopecia areata, AA)是一种突然发生的毛发缺失疾病,以特征性的圆形、卵圆形非瘢痕性斑块可自行缓解或加重表现为特点,发病率1%~2%。斑秃严重影响患者的精神情绪,即使是最小的毛发脱失斑也给患者造成沉重心理负担,大大削弱自信心,严重影响患者的生活质量[1]。应激一直以来被认为是斑秃

[通信作者] 郝 飞,电话:(023)68754416,E-mail: haofei62@medmail.com.cn

发生、进展和治疗抵抗的重要因素之一,抗应激治疗已成为斑秃缓解的重要手段之一[2]。应用计算机进入NCBI网站键入“斑秃”与“应激”关键词搜索MEDLINE数据库,除去无关研究,收集到符合上述要求的文献37篇,发现关于应激和斑秃的关系的研究存在以下问题:①缺乏大样本的调查;②极少建立病例和对照体系;③应激评价标准不一;④没有多因素如流行病学资料及临床资料与应激相关的评价。本研究应用病例对照研究方法,采用应激客观评价制表,对应激和斑秃发病的相关性展开调查,客观评价斑秃患者应激状态,剖析应激和斑秃发生的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2008年3月至2009年3月本院皮肤科确诊的斑秃患者283例,完整记录应激评价表的261例,年龄中位数为32.00岁(女性138例,年龄中位数为31.00岁;男性123例,年龄中位数为33.00岁)。259例对照来自于本院及第三军医大学随机健康人群,与斑秃患者年龄及性别匹配,无斑秃及自身免疫病史及家族史。按照西南医院伦理委员会的准则,获得收集对象的知情同意。通过问诊填写每个研究对象的流行病学资料及Thomas Holmes和Richard Rahe社会再适应量表(Thomas Holmes and Richard Rahe's social readjustment rating scale)。

1.2 方法

1.2.1 斑秃患者和健康对照的流行病学资料收集 依据美国皮肤科学术杂志(JAAD)2004年Olsen等[3]制定的斑秃的临床诊断和调查评估指南,设计斑秃患者临床调查表。健康对照按照标准的流行病学调查方法记录。头发的脱失类型根据毛发脱失面积定义,脱发面积依据秃发严重度评分工具SALT(severity aLopecia tool)评分,<50%头皮面积的头发脱失为S1~S2类型;50%~99%的头皮面积的头发脱失为S3~S4类型;全部头发脱失为全秃;头发和体毛均脱失为普秃。将S3~S4类型、全秃、普秃归为重型斑秃(extensive AA),S1~S2类型为轻型斑秃(limited AA)[3]。

1.2.2 患者应激状态的调查 采用Thomas Holmes和Richard Rahe社会重整等级量表(social readjustment rating scale, SRRS)调查斑秃患者发病前6个月的应激状态,每个入组研究的斑秃患者被询问表格中所列项目事件。该调查设计引用2006年Kim等[4]的关于斑秃和应激的研究。问诊为“您发病前6个月(患者)或填表前6个月(对照)发生以下事件没有?”。见表1。

1.2.3 统计学方法 以SPSS 16.0统计软件对每项调查结果进行分析。计数资料采用χ^2检验或Fisher精确概率法进行率的比较。我们将斑秃和对照的SRRS值作探索性分析,行正态性检验判断该资料为偏态分布,故SRRS值以中位数(M)、四分位间距(Q)表示,计量资料采用非参数独立样本秩和检验。非条件Logistic回归分析不同应急事件与斑秃发生风险的相关性。

表1 Thomas Holmes和Richard Rahe社会再适应量表

家庭问题	个人问题	工作与学习问题	财政问题
配偶死亡(100)	巨大成功(28)	和领导有矛盾(23)	财政变化(38)
离婚(73)	性问题(39)	工作时间或环境改变(20)	抵押物资(31)
分居(65)	怀孕(40)	失业(47)	丧失赎回权(30)
结婚(50)	刑事问题(63)	退休(45)	贷款(17)
家庭调和(45)	法律纠纷(29)	工作调整(39)	
配偶争吵(31)	民事纠纷(11)	失去职务(29)	
儿女离家(29)	个人生病(53)	入学或失学(26)	
家庭掺入新成员(39)	个人习惯改变(24)	转校(20)	
和家人分开(15)	睡眠改变(16)	休假(13)	
家人死亡(63)	娱乐改变(19)		
家人生病(44)	宗教变化(19)		
妻子失业(26)	社交变化(18)		
居住环境改变(25)	好友死亡(37)		
搬家(20)			

括号内数字代表量表得分

2 结果

2.1 斑秃患者和健康对照人群的性别和年龄分布

261例斑秃患者轻型斑秃203例(77.78%),重型斑秃58例(22.22%)。261例斑秃患者和259例健康对照人群的性别和年龄分布见表2。依据生活事件调查量表的年龄分段法分为5个年龄段:0~18岁、19~29岁、30~49岁、50~69岁、70~79岁及以上。经χ^2检验,斑秃患者组和对照组在性别、年龄上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 斑秃患者组和健康对照组的性别和年龄分布[例数(%)]

项目		斑秃患者组	健康对照组
性别	男	123(47.13)	142(54.83)
	女	138(52.87)	117(45.17)
年龄分段	0~18岁	58(22.22)	57(22.01)
	19~29岁	61(23.37)	62(23.94)
	30~49岁	114(43.68)	115(44.40)
	50~69岁	27(10.34)	25(9.65)
	70~79岁	1(0.38)	0(0.00)

2.2 应激生活事件调查分析

2.2.1 斑秃患者和健康对照人群应激生活事件发生率 261例斑秃患者和259例健康对照人群6个月内发生应激生活事件情况见表3。遭遇应激事件1项及以上者定义为发生1项以上应激事件,遭遇应激事件2项及以上者定义为发生2项以上应激生活事件。2组6个月内经历过1项以上应激生活事件的频率差异无统计学意义($P=1.000$)。斑秃患者6个月内经历过2项以上应激生活事件的频率显著高于健康对照人群($P<0.01$)。

表3 斑秃患者组和健康对照组发生1项及2项以上应激生活事件的比较[例数(%)]

组别	n	1项以上应激生活事件	2项以上应激生活事件
斑秃患者组	261	257(98.47)	134(51.34)[a]
健康对照组	259	246(94.98)	83(32.05)

a: $P<0.01$,与健康对照组比较

2.2.2 不同性别、年龄斑秃患者及轻重型斑秃患者应激生活事件发生率比较 不同性别、年龄斑秃患者及轻重型斑秃患者在发病前6个月经历过2项以上的应激生活事件的发生率见表4。轻重型斑秃患者及不同性别斑秃患者应激生活事件发生率差异无统计学意义($P=0.767$,$P=1.000$),青壮年与儿童老年斑秃患者应激生活事件发生率差异有统计学意义($P<0.01$)。

表4 不同性别、年龄及轻重型斑秃患者2项以上应激生活事件发生率比较

项目		发生率(%)	P值
性别	男	63/123(51.2)	1.000
	女	71/138(51.4)	
年龄	≤18岁及≥50岁	27/86(31.4)	0.000
	19~49岁	107/175(61.1)	
斑秃类型	轻型斑秃	103/203(50.7)	0.767
	重型斑秃	31/58(53.4)	

2.3 不同年龄段斑秃患者和健康对照的SRRS评分比较

不同年龄段组的斑秃患者和健康对照SRRS评分结果见表5,经秩和检验示各年龄组以及总体斑秃患者与对照的SRRS值差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表5 斑秃患者组和健康对照组不同年龄段SRRS评分比较($M\pm Q$)

年龄段	斑秃患者组	健康对照组	Z值	P值
0~18岁	66.00±43.00	26.00±14.00	3.228	0.001
19~29岁	108.00±61.00	47.00±23.00	3.304	0.001
30~49岁	96.00±52.00	45.00±26.00	4.026	0.000
50岁及以上	53.00±34.00	29.00±17.00	3.033	0.002
合计	85.00±46.00	38.00±21.00	6.623	0.000

2.4 斑秃危险因素分析

斑秃患者和健康对照主要发生的不同应激生活事件经单因素Logistic回归分析,睡眠改变、个人习惯改变、居住环境改变、家庭问题和工作问题应激生活事件和斑秃发生有相关性(表6)。经多因素Logistic回归分析,睡眠改变、学习问题、个人习惯改变和家庭问题应激生活事件是斑秃发生的危险因素(表7),其中睡眠改变危险性最大。

表6 斑秃患者组和健康对照组不同应激生活事件比较

应激生活事件	斑秃患者组[例数(%)]	健康对照组[例数(%)]	OR值(95%CI)	P值
家庭问题	77(29.50)	31(11.97)	3.078(1.943~4.875)	0.000
居住环境改变	62(23.75)	24(9.27)	3.051(1.836~5.068)	0.000
个人问题	257(98.47)	145(55.98)	50.514(18.259~139.748)	0.000
睡眠改变	252(96.55)	43(16.60)	140.657(67.034~295.113)	0.000
个人习惯改变	175(67.05)	50(19.31)	8.506(5.569~12.718)	0.000
工作问题	79(30.27)	46(17.76)	2.010(1.329~3.040)	0.001
学习问题	41(15.71)	26(10.04)	1.670(0.988~2.823)	0.066
财政问题	34(13.03)	21(8.11)	1.698(0.957~3.012)	0.086

表7 应激生活事件与斑秃发生风险多因素Logistic回归分析结果

应激生活事件	B值	标准误	Wald值	自由度	P值	OR值
睡眠改变	5.006	0.444	127.292	1	0.000	149.324
个人习惯改变	1.704	0.336	25.735	1	0.000	5.493
家庭问题	1.143	0.429	7.100	1	0.008	3.136
学习问题	2.049	0.596	11.824	1	0.001	7.757

3 讨论

2007年著名意大利学者Picardi等[6]通过网络搜索应激(stress)和皮肤病的关系,结果表明应激在至少30%的皮肤病的发病机制中起着重要作用,应激与白癜风、扁平苔藓、痤疮、天疱疮、脂溢性皮炎的相关性有较多争议,应激与银屑病、斑秃、异位性皮炎、荨麻疹的相关性比较明确。但是仅有很少的研究依据标准的应激评价方法建立应激诊断,缺乏设计合理的对照和病例比较,没有多因素如年龄、性别和临床特征的分析。应激在斑秃的发生、发展和缓解中的作用至今还没有全面有效的评估。

应激感受受主观因素的影响很大,个体报告的应激常常会有偏差,每个个体对应激事件的感受程度和反应强度不同,对甲个体来说是应激事件,对乙个体可能不是应激事件,因此不可避免的会出现应激和疾病研究中的应激测评偏差[7]。Thomas Holmes和Richard Rahe社会再适应量表调查应激生活事件项目全面且实用,被公认为是评定应激生活事件的有效工具,广泛应用于应激生活事件的调查与客观评价[4]。该测评表应激事件为43个,包括阴性及阳性事件(如结婚和生子等),这样以保证每个个体的应激评分相对客观[8]。我们根据国内实际情况,将该表适当调整,合并或增减为41个项目以方便调查对象理解和应答。

我们的调查发现94.98%的健康对照在填表前6个月均经历过1项以上应激生活事件,98.47%的斑秃患者在发病前6个月经历过1项以上应激生活事件,2组无统计学差异。而斑秃患者在发病前6个月经历过2项以上的应激生活事件较对照在填表前6个月经历过2项以上的应激生活事件百分率升高有统计学差异。各个年龄段斑秃患者的SRRS评分均显著高于对照,斑秃患者和对照在应激状态上有着显著差异。有研究者用Thomas Holmes和Richard Rahe社会再适应量表调查罗马尼亚45个斑秃患者,发现65%的斑秃患者在疾病的发病和进展中经历了应激事件,斑秃患者和对照相比应激事件的平均数目显著增加,认为应激和斑秃的发病和进展有关[9],和我们的结果相符。

我们发现不管是斑秃患者还是健康对照,主要的应激事件集中在家庭、工作或学习及个人问题等,而睡眠改变、个人习惯改变、家庭问题和学习问题与斑秃患者高度相关。在与健康对照面临相同的家庭、工作或学习、个人及财政问题时,斑秃患者多伴有个人习惯改变和睡眠不良等后续生活事件,斑秃患者面对应激生活事件的应对能力远远不如健康对照。生活事件是一种客观存在,要成为精神压力必须经过个体的主观感受。精神刺激的强度一方面受到生活事件本身的性质、特点的影响,另一方面更受到个体的需要、动机、个性、以往经历以及神经生物学特性的制约[10]。当出现同样应激事件时,该应激事件对斑秃患者生活方式的影响远远大于健康对照,精神压力在斑秃的发病中起着明显作用。家庭问题与斑秃患者高度相关反映了家庭问题仍是当前最影响中国人群精神生活的主要因素。儿童及青少年斑秃患者常在入托或入学、转校等应急事件后发病,学习问题是儿童和青少年斑秃发生的明显相关因素。

19~49岁的青壮年组的斑秃患者较儿童及老年组的斑秃患者的应激生活事件发生率明显增高,符合青壮年人群社会生活压力最大的社会现实,和既往研究结果一致[11]。轻型斑秃和重型斑秃患者发病前发生2个以上应激生活事件的几率无差异,似乎表明应激事件仅和斑秃的发生与否相关,而不决定斑秃的病情轻重。关于性别与应激关系的研究中,有些报道女性较男性有更多的应激事件,有些报道无明显性别差异[12],我们的研究发现不同性别斑秃患者的发病前的应激事件率无显著性差别,而斑秃发病率和性别的关系也存在相似问题,多数学者认为斑秃发病无性别差异,少数认为有女性多发的倾向[13]。未来扩大样本量的临床调查以及应激诱导斑秃发病机制的探讨可能回答应激和斑秃表型相关性等问题。

应激因素增加斑秃发生风险的机制是复杂的。研究表明,与应激相关的皮肤病应激反应缺陷,认为应激刺激下机体下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴与交感-肾上腺髓质(SAM)轴功能紊乱导致皮肤炎症易感性增加,可能是应激相关性皮肤病发病的神经精神生物机制之一[14]。韩国学者用免疫组化方法比较发现斑秃患者皮损较健康对照头皮HPA轴中分子表达升高,认为精神和局部应激在斑秃的发生中有一定的作用[4]。近期有研究用斑秃模型鼠(C3H/HeJ鼠)研究应激在斑秃发病中的作用,发现斑秃模型鼠在中枢和外周组织中均有高的HPA轴激素水平,在应激作用下斑秃模型鼠应激反应迟钝[15]。

以上结论提示精神因素对斑秃的影响值得皮肤科医师的高度重视,精神生物治疗可能是治疗斑秃的有效举措。

参考文献:

[1] Gilhar A, Paus R, Kalish R S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata[J]. J Clin Invest, 2007, 117(8): 2019-2027.

[2] Willemsen R, Vanderlinden J. Hypnotic approaches for alopecia areata [J]. Int J Clin Exp Hypn, 2008, 56(3): 318-333.

[3] Olsen E A, Hordinsky M K, Price V H, *et al*. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part Ⅱ. National Alopecia Areata Foundation[J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(3): 440-447.

[4] Kim H S, Cho D H, Kim H J, *et al*. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropic hormone and alpha-melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata[J]. Exp Dermatol, 2006, 15(7): 515-552.

[5] Fried R G, Gupta M A, Gupta A K. Depression and skin disease[J]. Dermatol Clin, 2005, 23(4): 657-664.

[6] Picardi A, Pasquini P. Toward a biopsychosocial approach to skin diseases[J]. Adv Psychosom Med, 2007, 28: 109-126.

[7] Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, *et al*. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study[J]. Lancet, 2004, 364(9438): 953-962.

[8] Diniz D H, Schor N, Blay S L. Stressful life events and painful recurrent colic of renal lithiasis[J]. J Urol, 2006, 176(6 Pt 1): 2483-2487.

[9] Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21(7): 921-928.

[10] Bunker S J, Colquhoun D M, Esler M D, *et al*. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors[J]. Med J Aust, 2003, 178(6): 272-276.

[11] Zheng Y P, Young D. The relationship of life events and stress to neurosis in China: comparison of 105 neurotic patients to 103 normal controls[J]. Cult Med Psychiatry, 1986, 10(3): 245-258.

[12] 张炼, 张进辅. 压力应对的性别差异及相关的生物学机制[J]. 心理科学进展, 2003, 11(2): 202-208.

[13] Wasserman D, Guzman-Sanchez D A, Scott K, *et al*. Alopecia areata [J]. Int J Dermatol, 2007, 46(2): 121-131.

[14] Hendrix S. Neuroimmune communication in skin: far from peripheral [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(2): 260-261.

[15] Zhang X, Yu M, Yu W, *et al*. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(6): 1527-1538.

(**收稿**:2009-06-16;**修回**:2009-07-24)

(编辑 王 红)