

糖尿病胫前色素斑的病理改变揭示血管-免疫异常

刘信邦¹, 常柏^{1,2}

¹湖北中医药大学中医学院, 湖北 武汉 430065; ²天津医科大学朱宪彝纪念医院天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300380

摘要:目的 探究糖尿病胫前色素斑患者病理特征及免疫细胞浸润特点。方法 收集在天津医科大学朱宪彝纪念医院行大腿截肢术的糖尿病患者42例,术前由医生查看患者胫前皮肤并诊断,有糖尿病胫前色素斑患者纳入糖尿病胫前色素斑组,无糖尿病胫前色素斑患者纳入无糖尿病胫前色素斑组。应用HE染色和Masson染色观察两组患者组织病理表现差异。测量计算表皮层厚度和真皮层血管密度,使用蛋白免疫印迹法检测组织 VEGFA 和 VEGFR2 表达。应用免疫组织化学染色法检测 CD4、CD8 阳性细胞表达情况,计算 CD4/CD8 比值,探讨糖尿病胫前色素斑患者病理特征及免疫细胞浸润特点。结果 糖尿病胫前色素斑组在 HE 染色下可见表皮棘层增厚,表皮突不规则向下延伸,角化过度,基底层黑色素沉积,真皮层毛细血管增多,血管周围可见局限性界限清楚的炎症细胞浸润。无糖尿病胫前色素斑组在 HE 染色下表皮厚度正常,表皮突较平,基底层未见明显黑色素沉积,真皮层无明显炎症细胞浸润。Masson 染色下,糖尿病胫前色素斑组胶原纤维排列欠规则,部分胶原纤维增粗,呈透明样变。无糖尿病胫前色素斑组 Masson 染色下胶原纤维排列规则,纤维清晰。与无糖尿病胫前色素斑组比较,胫前色素斑组表皮层厚度和真皮层血管密度明显增加($P<0.05$)。与无糖尿病胫前色素斑组比较,胫前色素斑组的 CD4 阳性表达量及 CD4/CD8 比值明显升高,CD8 阳性表达量明显降低($P<0.05$)。结论 糖尿病胫前色素斑患者与无糖尿病胫前色素斑患者组织病理学有明显的差异,糖尿病胫前色素斑的病因可能与血管-免疫异常有关。

关键词:糖尿病胫前色素斑;糖尿病皮肤病;糖尿病并发症;血管-免疫异常

Pathological characteristics of pigmented pretibial patches and vascular-immune abnormalities in diabetic patients

LIU Xinbang¹, CHANG Bai^{1,2}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; ²Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To explore pathological and immune cell infiltration characteristics of pigmented pretibial patches in diabetic patients. **Methods** Forty-two diabetic patients undergoing thigh amputation at Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital were enrolled. Before the operation, the pretibial skin of the patients were examined and sampled for HE and Masson staining. The thickness of the epidermis and the density of blood vessels in the dermis were compared between patients with and without pigmented pretibial patches. The expressions of VEGFA and VEGFR2 in the skin tissues were detected using Western blotting, and CD4⁺ and CD8⁺ cells and the CD4/CD8 ratio were analyzed with immunohistochemical staining. **Results** Compared with the patients without pigmented pretibial patches, the patients with pigmented pretibial patches showed obvious thickening of the epidermal spinous layer, irregular downward extension of the epidermal projections, hyperkeratosis, melanin deposition in the basal layer, increased capillaries in the dermis, and localized, well-defined inflammatory cell infiltration around the blood vessels. In pigmented pretibial patches group, Masson staining revealed irregular arrangement, thickening and hyaline degeneration of collagen fibers, significantly increased epidermal thickness and blood vessel density in the dermis, increased CD4⁺ cells and the CD4/CD8 ratio, and reduced CD8⁺ cells. **Conclusion** The pigmented pretibial patches in diabetic patients show obvious pathological changes possibly due to vascular and immune abnormalities.

Keywords: pigmented pretibial patches; diabetic dermopathy; diabetic complications; vascular-immune abnormalities

糖尿病胫前色素斑(PPP)也称为糖尿病皮肤病(DD),是糖尿病患者最常见的皮肤症状^[1,2]。其主要表现为胫前皮肤4枚或4枚以上边界清晰的、萎缩的、不规则的斑片状褐色色素沉着^[3]。全球平均24.8%的糖尿病病人患有胫前色素斑,国内外多项研究发现其与糖尿病

视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变的发生密切相关^[4-9],有胫前色素斑的糖尿病患者心血管事件发生率较无胫前色素斑者升高21%^[10]。这些证据表明糖尿病胫前色素斑可能对糖尿病并发症发展的预测有着重要的意义。研究糖尿病胫前色素斑的病理表现可以帮助进一步探究其发病机制。

PPP的病理特征尚未完全明确,既往研究认为胫前色素斑的主要病理特征为含铁血黄素和黑色素的沉积^[4],也有研究认为真皮层浆细胞浸润是胫前色素斑特征性的表现之一^[11],但由于诊断标准的不同,类脂质渐

收稿日期:2025-08-03

基金项目:国家自然科学基金(81973614)

Supported by National Natural Science Foundation of China (81973614).

作者简介:刘信邦,在读博士研究生,E-mail: 510835479@qq.com

通信作者:常柏,教授,博士生导师,E-mail: changbai1972@126.com

进性坏死和色素性紫癜性皮肤病等皮肤病可能也被纳入,因此对胫前色素斑组织病理学的研究结果仍需要进一步更新。有研究使用激光多普勒血流仪检测皮肤下血流发现,与周围皮肤相比,胫前色素沉着斑的皮下血流明显增高^[12]。一项研究通过检测患者血液中的免疫因子水平,发现2型糖尿病患者尤其有胫前色素斑患者免疫异常更为明显^[13]。这些证据意味着PPP可能并不是一个局部缺血性的皮肤病,而是一个免疫异常伴真皮血管增生性皮肤病。

PPP仅靠肉眼观察即可鉴别诊断,且糖尿病患者皮肤创口愈合不良,所以皮肤活检通常被认为是非必要的,由于难以取得患者皮肤组织标本,目前对PPP皮损的病理学研究陷入瓶颈期。本研究在取得患者及家属的同意后,留取因糖尿病足溃疡截肢患者的胫前皮肤标本展开研究,研究结果可进一步更新对糖尿病胫前色素斑的病理特征的认识,也为其发病机制的探究提供了新的参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2021年10月~2022年12月在天津医科大学朱宪彝纪念医院行大腿截肢术的糖尿病患者42例。根据有无胫前色素斑分为胫前色素斑组和无糖尿病胫前色素斑组,胫前色素斑(PPP)组17例,男性14例(82.35%),年龄 66.82 ± 10.11 岁,糖尿病病程 20.59 ± 10.97 年,HbA1c水平 $(8.59 \pm 1.88)\%$ 。无糖尿病胫前色素斑(non-PPP)组25例,其中男性15例(60%),年龄 65.72 ± 10.06 岁,糖尿病病程 20.04 ± 8.77 年,HbA1c $(8.61 \pm 1.61)\%$ 。两组患者性别、年龄、病程、HbA1c差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.1.1 纳入标准 2型糖尿病患者胫前皮肤4枚或4枚以上边界清晰的、萎缩的、不规则的斑片状褐色色素沉着。

1.1.2 排除标准 1型糖尿病患者;经皮肤科医生查看诊断为湿疹、类脂质渐进性坏死、色素性紫癜性皮肤病、扁平苔藓等其他皮肤病者;临床资料不全者;合并自身免疫性疾病者,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病、天疱疮、自身免疫性肝炎等;长期服用免疫抑制剂者。

1.2 诊断标准

符合2020年版中国2型糖尿病防治指南制定的标准^[14]:有典型的糖尿病症状,包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降。加上下列任何一项或多项检验结果:随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;空腹血糖 ≥ 7 mmol/L;口服糖耐量实验后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$,无典型糖尿病症状者需要改日复查确认;胫前皮肤4枚或4枚以上边界清晰的、萎缩的、不规则的斑

片状褐色色素沉着,排除其他皮肤疾病后诊断为糖尿病胫前色素斑;诊断2型糖尿病时或之后出现的胫前色素斑。

1.3 方法

1.3.1 标本的获取 标本的获取在跟患者及家属充分沟通后,已取得每位患者及家属的理解,并签署知情同意书。本研究已获得天津医科大学朱宪彝纪念医院伦理委员会批准(伦理批号:ZXYJNYYkMEC2022-1),本研究已在中国临床实验中心注册(注册号ChiCTR2200060877)。胫前有糖尿病胫前色素斑的糖尿病截肢者被归入糖尿病胫前色素斑(PPP)组,而胫前无糖尿病胫前色素斑的糖尿病截肢者则被归入无糖尿病胫前色素斑(non-PPP)组。所有组织学评估均由两位不知晓分组情况的独立病理医师完成,计数取两人平均值,以减少观察者偏倚。在患者行大腿截肢手术时,迅速取截下的肢体,留取胫前 1 cm^2 皮肤组织,于4%多聚甲醛中固定,固定18~24 h后进行石蜡包埋切片,用于HE、Masson及免疫组化染色封片。部分组织立即冻存于 -80°C 冰箱用于后续蛋白免疫印迹检测。

1.3.2 试剂及仪器 苏木伊红(HE)染色试剂盒和Masson试剂盒(索莱宝);抗CD34抗体和DAB过氧化物酶底物试剂盒(中杉金桥);抗CD4和抗CD8抗体(GeneTex);抗VEGFA、抗VEGFR2、抗 β -actin和HRP山羊抗兔IgG二抗均(万类生物);三色预染蛋白Marker(雅酶生物);ECL发光试剂盒(白鲨生物);光学显微镜(Olympus BX51);组织脱水机(LEICA TP1020);组织切片全景观成像定量分析系统(PerkinElmer Vectra Polaris)。

1.3.3 组织病理学分析 石蜡包埋的皮肤切片用二甲苯、不同浓度乙醇和蒸馏水按顺序脱蜡水化,分别进行HE和Masson染色,再用不同浓度乙醇、二甲苯石炭酸、二甲苯和中性树胶按顺序脱水,透明,封片。使用光学显微镜获得组织学图像,并由经验丰富的病理学家评估。

1.3.4 免疫组化染色 组织切片按顺序脱蜡水化,并将切片放入 $1 \text{ mm EDTA}(\text{pH } 8.0)$ 进行高压热修复15 min。使用 $3\% \text{H}_2\text{O}_2$ 室温下避光孵育10 min,然后滴加山羊血清封闭液 37°C 下封闭30 min。切片用一抗(CD34, 1:100;CD4, 1:100;CD8, 1:100)在 4°C 下孵育过夜。清洗后,切片与二抗(HRP山羊抗兔IgG, 1:200)孵育30 min,然后使用DAB过氧化物酶底物试剂盒进行信号显影(1~2 min)。细胞核用苏木精复染1~2 min并封片。

1.3.5 Western blotting 分析 蛋白提取物通过SDS-PAGE分离,然后转移到PVDF膜上。采用三色预染蛋白Marker监测电泳转移效率并判断目标蛋白的分子量。用5%脱脂牛奶在室温下封闭1h,以防止非特异性

结合。然后用一抗(VEGFA, 1:1000; VEGFR2, 1:1000; β -actin, 1:3000)在4 °C下孵育过夜。一抗孵育后,用二抗(HRP山羊抗兔IgG, 1:5000)在室温下孵育1 h,使用ECL发光试剂盒显影。

1.4 图像分析和观察

观察并记录HE和Masson染色下糖尿病胫前色素斑与无糖尿病胫前色素斑组病理表现差异。在Masson染色下,先在低倍镜下找到皮损中央位置,然后在100倍光镜下随机选取5个位置,计算表皮层厚度的平均值,用 μm 表示。使用CD34抗体标记血管内皮细胞,先在40倍光镜下选取真皮层血管最密集区,然后在200倍视野下,在微血管密度最大的区域计数染成棕色的血管数目,以3~5个高倍视野微血管计数的均数除以视野面积表示微血管密度MVD^[17]。使用Fiji软件分析免疫组化染色图像,在40倍镜下随机选取5个视野,测量出每张图片的累积光密度值以及区域面积值,两者相除计算出平均光密度值,此值反映了目标蛋白的单位面积浓度,5个视野下的平均值即为最终的目标蛋白阳性密度值。

1.5 统计学分析

符合正态分布的定量资料用均数 \pm 标准差表示,两组之间比较采用 t 检验。不符合正态分布的用中位数和四分位数表示,两组之间比较采用秩和检验。定性资料采用Pearson卡方检验,对于N大于等于40且任意一个E大于等于1且小于5的,采用连续性校正。所有统计分析均采用SPSS 25.0软件进行。双侧 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理表现差异特点

糖尿病胫前色素斑组在HE染色下可见表皮棘层增厚,表皮突不规则向下延伸,角化过度,基底层黑色素沉积,真皮层毛细血管增多,血管周围可见局限性界限清楚的炎症细胞浸润。无糖尿病胫前色素斑组在HE染色下表皮厚度正常,表皮突较平,基底层未见明显黑色素沉积,真皮层无明显炎症细胞浸润。Masson染色下,糖尿病胫前色素斑组胶原纤维排列欠规则,部分胶原纤维增粗,呈透明样变。无糖尿病胫前色素斑组Masson染色下胶原纤维排列规则,纤维清晰(图1)。

2.2 组织结构特点差异比较

糖尿病胫前色素斑组与无糖尿病胫前色素斑组两组之间进行比较,糖尿病胫前色素斑组表皮层厚度和真皮层血管密度明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1、图2、4A)。

2.3 CD4、CD8表达及CD4/CD8比值差异比较

糖尿病胫前色素斑组与无糖尿病胫前色素斑组两组之间进行比较,糖尿病胫前色素斑组的CD4阳性表

达量及CD4/CD8比值明显升高,CD8阳性表达量明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1、图3、4B)。

2.4 血管生长因子VEGFA、VEGFR2表达比较

糖尿病胫前色素斑组与无糖尿病胫前色素斑组两组之间进行比较,糖尿病胫前色素斑组的VEGFA及VEGFR2表达量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,图5)。

3 讨论

由于糖尿病患者皮肤创口愈合不良,皮肤活检通常被认为是非必要的,这使得获取患者皮肤组织标本变得十分困难。本研究通过留取因糖尿病足溃疡截肢患者的胫前皮肤标本进行研究,系统并完整地揭示糖尿病胫前色素斑的病理特征。既往研究认为糖尿病胫前色素斑的主要病理改变是含铁血黄素和黑色素的沉积^[4],并根据其萎缩凹陷的皮损特征推测其可能具有表皮变薄,血管萎缩等病理表现^[11]。但也有研究使用彩超检测皮损下血流变化发现胫前色素斑皮损下的血流明显增高^[12]。目前存在对糖尿病胫前色素斑血管丰富或萎缩的学术争议,但少有研究通过对组织标本的直接观察来明确这一论点。本研究通过HE染色和Masson染色发现糖尿病胫前色素斑的病理特征为表皮棘层增厚,表皮突不规则向下延伸,角化过度,基底层黑色素沉积,真皮层毛细血管增多,血管周围可见局限性界限清楚的炎症细胞浸润,且胶原纤维排列欠规则,部分胶原纤维增粗,呈透明样变。这一结果更新了对糖尿病胫前色素斑的病理特征的认识,也为其发病机制的探究提供新思路。同时,我们使用免疫组化染色及蛋白免疫印迹实验发现了CD34和VEGFA/VEGFR2表达的升高和CD4/CD8比例的失衡,证实了糖尿病胫前色素斑存在的血管-免疫异常。

糖尿病胫前色素斑作为糖尿病微血管病变的皮肤表现,能够直观地提示糖尿病微血管病变的发生,对糖尿病并发症的进展具有重要的警示作用。在伊朗的一项173例的横断面研究显示,37.6%的糖尿病胫前色素斑患者伴有视网膜病变,比例远远高于无糖尿病胫前色素斑患者^[18]。一项回顾性病例对照研究显示80%的糖尿病胫前色素斑患者伴有糖尿病肾病,Logistic回归分析结果显示有无糖尿病胫前色素斑是糖尿病肾病的独立危险因素^[19]。不同于糖尿病肾病或视网膜病变等需要通过生化检查及眼底镜检查发现,糖尿病胫前色素斑能够经过医师肉眼观察直接进行诊断,可对糖尿病并发症进行早期预警,也可在各种大型社区早期筛查中发挥作用^[20]。

糖尿病胫前色素斑的主要表现为胫前皮肤4枚或4枚以上直径约5~12 mm边界清晰的、萎缩的、不规则的

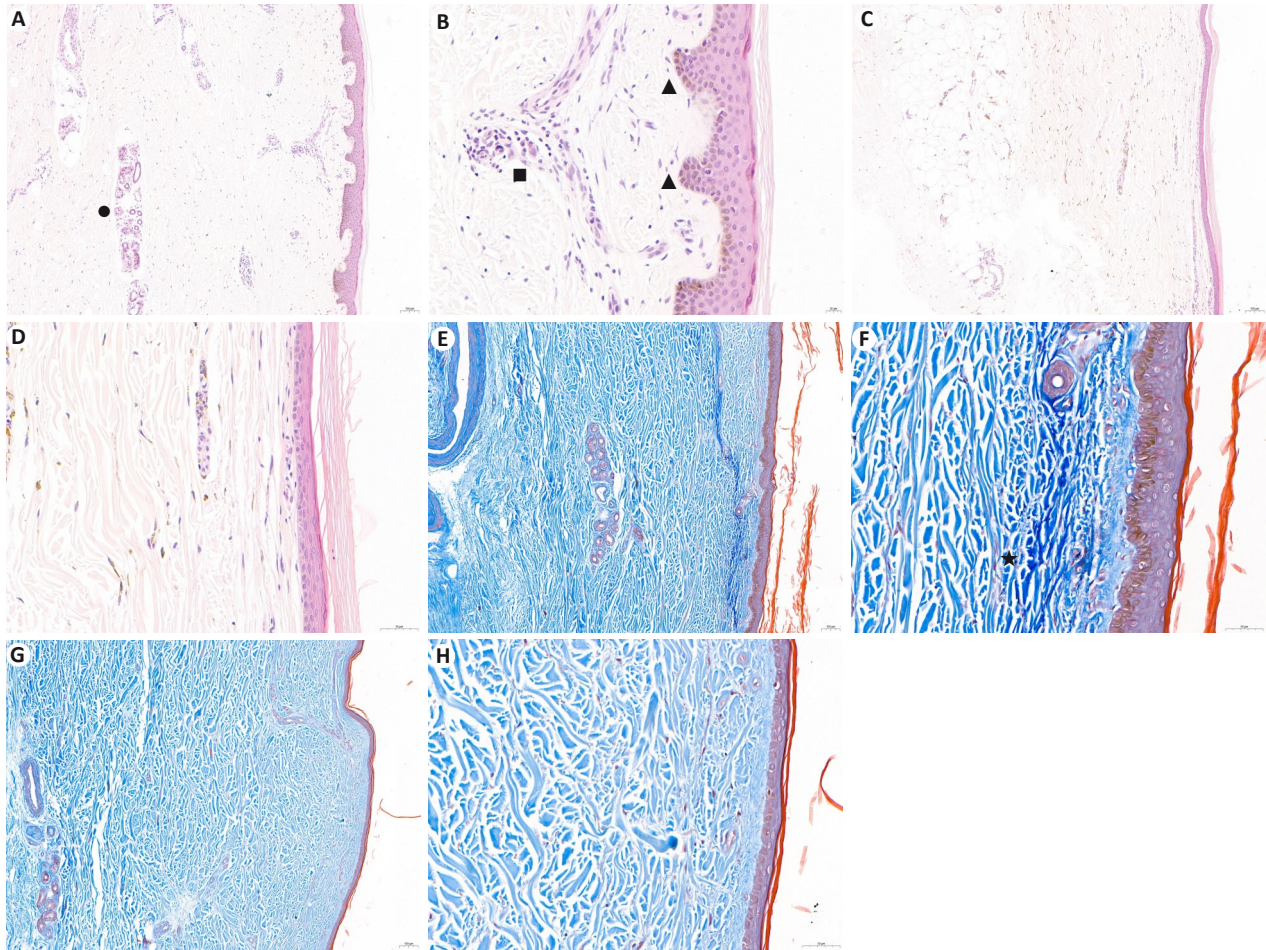


图1 HE和Masson染色

Fig.1 HE and Masson staining of skin tissues from diabetic patients with and without pigmented pretibial patches (PPP). A, B: HE staining in PPP group. C, D: HE staining in non-PPP group. E, F: Masson staining in PPP group. G, H: Masson staining in non-PPP group. Original magnification: $\times 10$ in A, C, E, G; magnification: $\times 40$ in B, D, F, H. \blacktriangle : Melanin deposition sites; \bullet : Areas of capillary proliferation; \blacksquare : Regions of inflammatory cell infiltration; \star : Locations of collagen fibers with hyaline degeneration. (A, C, E, G: Scale bar=200 μm ; B, D, F, H: Scale bar=400 μm).

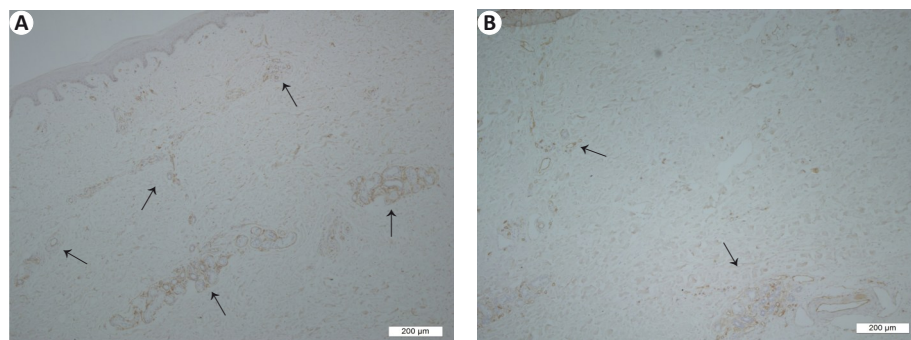


图2 免疫组织化学染色检测CD34表达

Fig.2 Immunohistochemical staining for detecting CD34 expression in the skin tissue from PPP (A) and non-PPP (B) groups ($\times 100$). Black arrows indicate the areas with microvessel proliferation.

斑片状褐色色素沉着,需要与多种皮肤疾病相鉴别。类脂质渐进性坏死较少见,其发生部位与糖尿病胫前色素斑相似,皮损表现为逐渐变大、变深的不规则黄褐色斑块,边界呈紫色的隆起,部分皮损会出现溃疡或穿孔,其病理特异性的表现为病灶内可见脂质沉积和粘蛋白减

少^[21]。色素性紫癜性皮肤病是由毛细血管炎引起的一种以点状出血为特征的皮肤疾病,大量红色瘀点聚集成不规则斑块,因含铁血黄素色的沉积逐渐转变为棕褐色,新的瘀点散在出现在皮损周围,呈“辣椒粉”样。组织病理学表现主要为血管扩张、毛细血管内皮细胞肿胀、含

表1 两组组织病理学表现比较

Tab.1 Comparison of histopathological characteristics between the two groups

Characteristics	PPP group (n=17)	non-PPP group (n=25)	P
Epidermis layer thickness (μm)	114.59±27.52	98.24±19.57	<0.05
Dermal MVD (no./mm ²)	19.17±8.08	12.73±6.87	<0.01
CD4	1.72±0.79	1.04±0.66	<0.01
CD8	0.53±0.18	0.74±0.36	<0.05
CD4/CD8 ratio	2.69 (2.24, 3.71)	1.54(1.23, 1.73)	<0.01

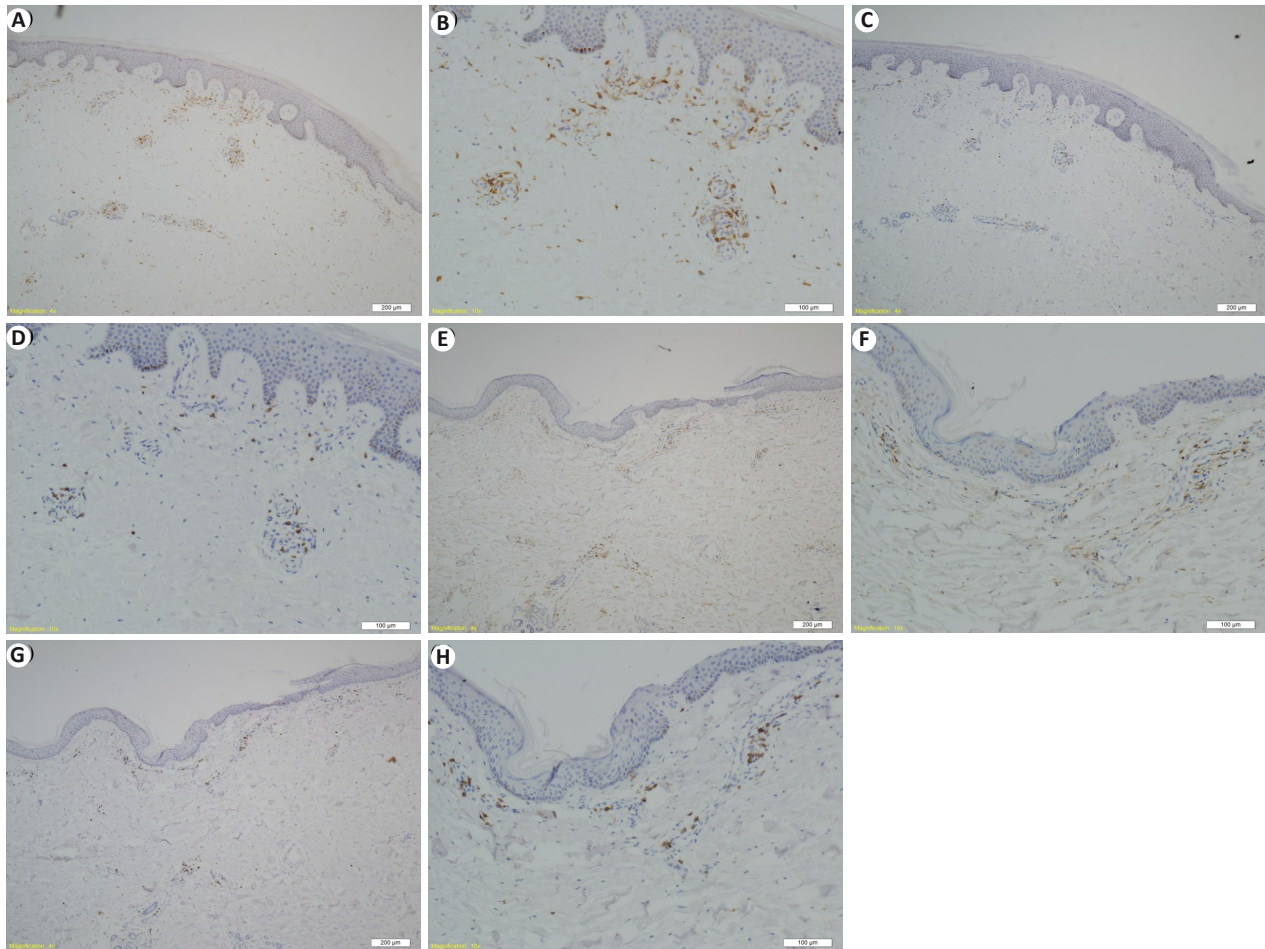


图3 免疫组化染色检测CD4、CD8表达

Fig. 3 Immunohistochemical staining for CD4 and CD8 for comparison of T-cell profiles between the two groups. A, B: Immunohistochemical staining for CD4 in PPP group. C, D: Immunohistochemical staining for CD8 in PPP group. E, F: Immunohistochemical staining for CD4 in non-PPP group. G, H: Immunohistochemical staining for CD8 in non-PPP group; magnification ×40 (A, C, E, G); magnification ×100 for (B, D, F, H).

铁血黄素沉积、红细胞外渗、血管周围淋巴细胞-巨噬细胞浸润^[22]。扁平苔藓是一种常见的病因不明的慢性炎症性皮肤病,多发于口腔黏膜,也可发生于胫前、四肢屈侧、生殖器等部位,皮损表现为紫红色多角形扁平丘疹,边界清楚,常伴瘙痒,皮肤镜下可见典型的 Wickham 纹,其组织病理学表现为表皮角化过度,基底细胞液化变性及真皮上部淋巴细胞带状浸润^[23]。

CD34 是一种对血管内皮细胞具有高度特异性的

糖蛋白,被广泛用于标记和鉴定血管内皮细胞,进而用于评估组织微血管密度。CD34 免疫组化显示,糖尿病胫前色素斑组真皮层微血管密度较无糖尿病胫前色素斑组显著升高。这一“血管增多”并非功能性代偿,而是高血糖环境下异常血管新生的结果:新生血管管腔不规则、通透性高,易伴随血浆外渗和含铁血黄素沉积,从而加重局部色素沉着与皮肤纤维化。因此,微血管密度不仅是 PPP 组织学特征的量度,更直接反映了慢性代谢性

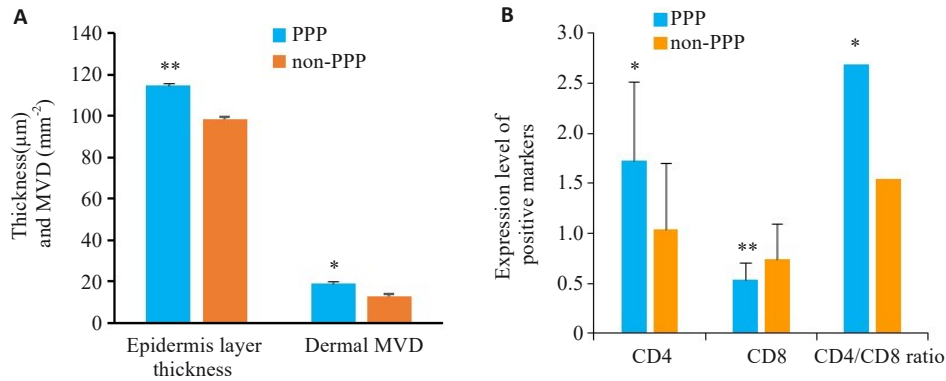


图4 PPP组与无PPP组表皮层厚度、真皮层微血管密度、CD4 T淋巴细胞和CD8 T淋巴细胞表达情况比较

Fig. 4 Comparison of epidermal thickness, dermal microvascular density and expression levels of CD4 and CD8 between PPP group and non-PPP group (n=42). *P<0.05, **P<0.01 vs non-PPP group.

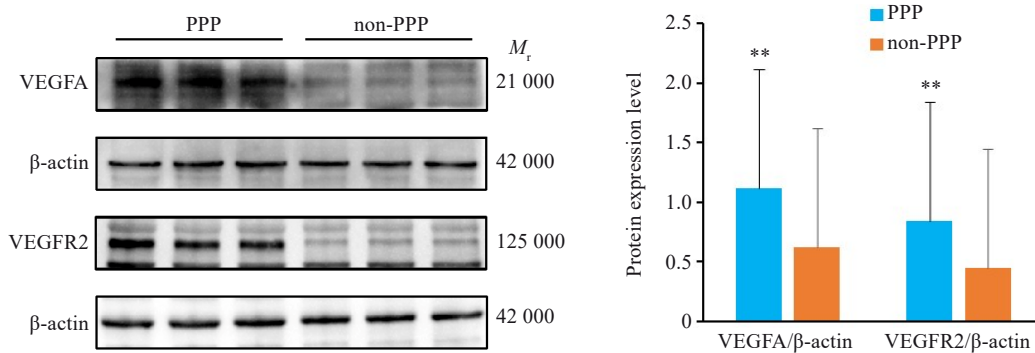


图5 蛋白免疫印迹实验结果

Fig. 5 Western blotting showing elevated protein expression levels of VEGFA and VEGFR2 in PPP group versus non-PPP group (n=6). **P<0.01 vs non-PPP group.

炎症驱动下的病理性血管重塑,为阐释PPP发病机制提供了关键的形态学依据。

CD4和CD8是两种重要的T细胞表面标志物,分别代表辅助性T细胞(Th细胞)和细胞毒性T细胞(Tc细胞)。CD4分子通过与MHC II类分子结合,参与Th细胞的活化和免疫应答,主要在免疫调节、细胞因子分泌等方面发挥作用。而CD8分子则通过与MHC I类分子结合,介导Tc细胞对靶细胞的识别和杀伤,是免疫系统清除病毒感染细胞和肿瘤细胞的关键机制之一。在免疫异常相关的疾病中,CD4/CD8比例的失衡常常提示免疫功能紊乱,可能引发慢性炎症等一系列病理改变。有研究发现白癜风患者CD4⁺/CD8⁺比值较对照组升高,差异有统计学意义,推测接受抗原呈递的CD4⁺T淋巴细胞激活CD8⁺T淋巴细胞,使CD8⁺T淋巴细胞大量增殖,活化的CD8⁺T淋巴细胞直接攻击并破坏黑素细胞,使黑色素脱落,导致了白癜风的发生^[24]。

血管内皮生长因子A(VEGFA)是一种关键的血管生成因子,它通过与其受体VEGFR2结合,激活下游信号通路,促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成。

在生理状态下,VEGFA参与胚胎发育、组织修复等过程中的血管生成;然而,在病理状态下,如糖尿病等慢性疾病中,VEGFA的异常表达往往与病理性血管新生密切相关。VEGFR2作为VEGFA的主要功能性受体,其表达水平和活性直接决定了VEGFA信号的传导效率,进而影响血管生成的进程。在糖尿病微血管病变中,VEGFA/VEGFR2轴的异常激活可能诱导异常的血管新生,导致组织微循环的紊乱和病变的发生发展。研究显示抑制VEGFA/VEGFR2轴可上调促凋亡基因Caspase-9、Bad表达,发挥抗高糖、VEGF诱导的促血管新生效应^[25]。

与既往认为糖尿病胫前色素斑是以微循环缺血为主要病理表现的假说不同,本研究通过CD34免疫组织化学染色证实糖尿病胫前色素斑真皮层微血管密度明显增加,蛋白免疫印迹实验证实血管生长因子VEGFA/VEGFR2表达上调,提示其存在与糖尿病视网膜病变相似的“早期微血管受损-晚期血管新生”的病理表现。糖尿病胫前色素斑萎缩性皮损的临床形态无法通过物理损伤复制,因此“未成熟瘢痕”的理论也无法被支持^[26,27],

而我们观察到的CD4/CD8免疫细胞比例失衡提示,糖尿病胫前色素斑存在明显的免疫异常,可能是由于长期高血糖导致的慢性炎症引起,有研究^[28]曾尝试用免疫抑制剂和胰岛素联合治疗新发的糖尿病胫前色素斑,取得了很好的效果,患者胫前色素斑颜色明显变浅,开创了糖尿病胫前色素斑治疗的新思路。因此,我们认为糖尿病胫前色素斑是一种免疫失衡伴血管增生的糖尿病微血管病变,其中长期高血糖诱导的慢性代谢性炎症引起异常的血管新生,炎症破坏了正常的血管重塑进程,导致了糖尿病胫前色素斑独特的“萎缩皮损-血管新生”的表现。

免疫失衡与血管增生在PPP中呈现双向促进的恶性循环。CD4⁺T细胞在局部积聚后,一方面可通过NF- κ B等炎症通路激活,分泌大量炎症介质,诱导内皮细胞过度增殖并形成管腔不规则的“渗漏型”新生血管^[29];另一方面,这些不成熟血管高表达NLRP3炎症小体,刺激细胞分泌IL-18/IL-1 β 等炎症因子,进一步招募CD4⁺T细胞,形成“炎症-血管新生”正反馈环路^[30]。PPP可作为这一循环在体表的外在表现:该皮损的出现和CD4表达、微血管密度增加高度正相关,提示临床可通过肉眼观察色素斑变化,早期捕捉糖尿病皮肤-系统微血管病变的发生。未来若靶向VEGFA-VEGFR2轴进行局部干预(如外用VEGFR2小分子抑制剂等)或靶向阻断IL-17A的免疫调节治疗方式^[31],既有望阻断异常血管新生,也可打破免疫-血管恶性循环,为糖尿病皮肤并发症提供“早期诊断+精准治疗”一体化策略。

本研究以糖尿病足溃疡截肢患者的胫前皮肤为研究对象,观察糖尿病胫前色素斑患者与无糖尿病胫前色素斑患者胫前皮肤病理表现差异及免疫细胞浸润特点,研究结果可进一步更新对糖尿病胫前色素斑的病理特征的认识,也为其发病机制的探究提供新思路。但本研究存在一些不足之处:由于糖尿病患者胫前皮肤难以获取,获得的样本量有限,对研究统计学结果的解释可能存在一定的偏差,如本研究中纳入的男性患者比例较高,可能与男性从事体力劳动比例较高,足部受伤风险更大有关,故研究结论可能对女性患者的适用性有限。本研究为横断面研究,无法完成对高血糖、微血管增生、免疫细胞比例失衡之间的因果推断,需要通过纵向队列研究来确定因果关系。后续可通过随访和进行更完善的多中心队列研究来明确我们的观察结果,为探索糖尿病胫前色素斑的病因进一步提供线索。本研究主要关注T淋巴细胞的变化,未来研究可进一步探讨巨噬细胞、单核细胞等其他免疫细胞在PPP中的作用。

综上所述,本研究系统且深入地更新了对糖尿病胫前色素斑病理特征的认识,并揭示了其血管-免疫异常的关键表现,为PPP的早期筛查和针对性治疗提供了新

的理论依据。未来研究可进一步明确其血管增生与免疫失衡的病理机制,从而充分发挥胫前色素斑在糖尿病并发症早期筛查中的价值,为开发针对性治疗策略奠定基础,进而为有需要的患者提供更为可靠的治疗方案,助力改善患者预后。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(18): e2100275.
- [2] 邓小鸽,李先行,冯志海,等.糖尿病胫前色素斑研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(6): 724-8.
- [3] 孙建方.糖尿病与皮肤病[C]//2023全国中西医结合皮肤性病学术会议论文汇编.昆明, 2023: 15-6.
- [4] Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: a subtle sign with grave implications[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(3): 447-51.
- [5] 王臣廷,安向莲,吕翠君,等.2型糖尿病病人并发大血管病变的危险因素分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(19): 3607-9.
- [6] 张帆.2型糖尿病患者慢性并发症与皮肤病变的相关性[J]. *中国卫生工程学*, 2022, 21(3): 494-5, 498.
- [7] 袁丽华.糖尿病胫前色素斑临床意义初探[J]. *交通医学*, 2023, 37(1): 67-70.
- [8] Kiziltan ME, Benbir G, Akalin MA. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(8): 1862-9.
- [9] 刘婕妤,郑妙艳,常宝成,等.胫前黑斑与糖尿病微血管病变关系的研究[J]. *中华全科医师杂志*, 2013, 12(2): 99-103.
- [10] 武曦嵩,严美花,张浩军,等.糖尿病胫前色素斑与2型糖尿病患者心血管事件发病风险关系的队列研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(1): 32-5.
- [11] Houck GM, Morgan MB. A reappraisal of the histologic findings of pigmented pretibial patches of diabetes mellitus[J]. *J Cutan Pathol*, 2004, 31(2): 141-4.
- [12] Brugler A, Thompson S, Turner S, et al. Skin blood flow abnormalities in diabetic dermopathy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(3): 559-63.
- [13] 敖小凤.2型糖尿病胫前黑斑患者微血管病变及免疫功能的探讨[D].天津:天津医科大学, 2008.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会,朱大龙.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-98.
- [15] 仝小林.糖尿病中医药临床循证实践指南:2016版[M].北京:科学出版社, 2016.
- [16] 武曦嵩,徐远,华传金,等.糖尿病胫前色素斑的中医证候特点研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3): 742-4.
- [17] Chen D, Zhao ZX, Liu P, et al. Adventitial Vasa vasorum neovascularization in femoral artery of type 2 diabetic patients with macroangiopathy is associated with macrophages and lymphocytes as well as the occurrence of cardiovascular events[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(10): 989-98.
- [18] Abdollahi A, Daneshpazhooh M, Amirchaghmaghi E, et al.

- Dermopathy and retinopathy in diabetes: is there an association[J]? *Dermatology*, 2007, 214(2): 133-6.
- [19] 丁佳, 范剑波, 李定中. 2型糖尿病患者肾脏病变与胫前色素沉着斑的相关性分析[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(7): 889-91, 844.
- [20] 梁波, 林家煜. 糖尿病胫前黑斑患者TH17、Treg的表达及其与糖尿病足的相关性研究[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(19): 1-5.
- [21] Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis lipoidica[J]. *Dermatol Clin*, 2015, 33(3): 343-60.
- [22] Spigariolo CB, Giacalone S, Nazzaro G. Pigmented purpuric dermatoses: a complete narrative review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2283.
- [23] Kusari A, Ahluwalia J. Lichen planus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 567.
- [24] 张继玲, 曹碧兰, 袁伟, 等. 白癜风患者皮损中CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞及朗格汉斯细胞的检测[J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2008, 22(11): 649-51.
- [25] 马孝秋, 左韬, 马贤德, 等. 基于VEGFA/VEGFR2-PI3K/AKT信号轴探讨化痔明目方含药血清抑制高糖及VEGF诱导人视网膜微血管内皮细胞血管新生的分子机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(2): 197-205.
- [26] Melin H. An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics[J]. *Acta Med Scand*, 1964, 176: 1-75.
- [27] McCash S, Emanuel PO. Defining diabetic dermatopathy[J]. *J Dermatol*, 2011, 38(10): 988-92.
- [28] 邱明才, 林珊, 高志红, 等. 有胫前黑斑的2型糖尿病患者皮肤黑斑和肾活检[J]. *天津医药*, 2004, 32(5): 257-9, 322-3.
- [29] Cheng SZ, Chen ZJ, Peng F, et al. Exploration progress on inflammatory responses and immune regulatory mechanisms in diabetic retinopathy[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 11895-909.
- [30] Hu YN, Tang JY, Yu D, et al. Correlation and diagnostic significance of CD4 T cell subsets and NLRP3 inflammasome in ulcerative colitis: the role of the NLRP3/T-bet/GATA3 axis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 23.
- [31] Olvera-Barríos A, Lilaonitkul W, Heeren TFC, et al. Impact of anti-VEGF treatment for diabetic macular oedema on progression to proliferative diabetic retinopathy: data-driven insights from a multicentre study[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2025, 10(1): e002234.
- (编辑: 经媛)