

# 化妆品皮肤不良反应诊疗指南

中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会护肤品和护肤材料学组 中华医学会医学美学与美容学分会激光美容学组 中华预防医学会皮肤性病学分会 中华医学会皮肤性病学分会美容激光学组

通信作者:杨森,Email:yang2004sen@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.001

化妆品皮肤不良反应(adverse skin reactions induced by cosmetics)是指使用化妆品引起的皮肤、黏膜、附属器病变<sup>[1-2]</sup>。本文所指化妆品包括我国于2008年施行的《化妆品标识管理规定》所称化妆品,也包括药妆护肤品以及少数不合格化妆品。随着化妆品的广泛使用,化妆品皮肤不良反应发生率日益增高,发病类型增多,临床特征多样。为提高临床医生对化妆品皮肤不良反应的认识,为化妆品皮肤不良反应的临床诊治提供参考依据,中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会护肤品和护肤材料学组于2017年5月讨论决定编写符合中国国情的化妆品皮肤不良反应相关指南或专家共识。经查阅、评估文献,组织人员撰写,历时6个月,于2017年11月完成初稿。2017年12月召开“化妆品不良反应研讨会暨化妆品不良反应诊疗指南修订会”,近80名学组成员和企业代表参加了本次会议。会议决定由中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会护肤品和护肤材料学组、中华医学会医学美学与美容学分会激光美容学组、中华预防医学会皮肤性病学分会和中华医学会皮肤性病学分会美容激光学组的专家成员参加指南修订工作,并讨论修改了《化妆品不良反应诊疗指南》。2018年1-5月,以电子邮件方式,由8位专家再次修改,并于2018年5月召开审定会且最终定稿。

## 一、病因

1. 化妆品成分中的刺激和致敏物质:化妆品皮肤不良反应最常见的是接触性皮炎,常由香料、防腐剂、乳化剂、抗氧化剂、防晒剂、植物添加剂等成分引起,最常见的是香料和防腐剂<sup>[3]</sup>。此外,表面活性剂、颜料或染料(染发剂、指甲油等)、人造指甲材料及黏合剂等也是常见的刺激物。化妆品中的光敏性成分常引发光感性皮炎。

2. 局部皮肤屏障功能破坏:皮肤角质层细胞的

致密结构与角蛋白、脂质紧密有序地排列,构成物理性屏障,以抵御外界各种物理、化学和生物性有害因素对皮肤的侵袭,还能防止内源性物质包括水在内的分子自表皮丢失。皮肤局部酸碱度也可以影响角质形成细胞的生物学功能。皮肤屏障功能不完整或被破坏时,其对外用化学物质吸收增加,神经末梢受到的保护减少,经皮失水增加,是导致皮肤敏感的原因之一。

3. 非法添加违禁成分或限用成分浓度超标:少数不合格化妆品中非法添加违禁成分如糖皮质激素、抗生素和重金属,或限用成分如果酸浓度超标等。可引起糖皮质激素依赖性皮炎、重金属中毒,严重者出现系统损害等。

4. 其他:患者为自身敏感体质或患其他导致皮肤敏感的皮肤病,如玫瑰痤疮、特应性皮炎等;产品说明书不准确导致使用方法不当或未按说明书正确使用。

## 二、发病机制

1. 刺激反应:由化妆品直接接触皮肤黏膜引起的损伤,是一种细胞毒反应。皮肤暴露于强刺激性化妆品后,受损皮肤失去完整性,表皮“砖墙结构”中双层脂质分子结构被破坏,经表皮失水增加,角质层水合程度下降<sup>[4]</sup>,同时表皮中产生大量促炎因子<sup>[5]</sup>。刺激性接触性皮炎无免疫记忆,参与反应的细胞包括CD4<sup>+</sup>T细胞与Th1细胞<sup>[6]</sup>。表皮角质形成细胞作为主要效应细胞,通过释放细胞因子激活局部肥大细胞,并促进后者释放促炎症介质,引起血管扩张,参与早期急性刺激性皮炎的发病,同时促进白细胞趋化和活化,引起细胞与组织损伤<sup>[7]</sup>。若在接触之前即存在表皮屏障损伤,皮肤对刺激作用更为敏感。

2. 变态反应:化妆品皮肤不良反应多属于此类。系化妆品成分在接触部位启动的由细胞介导

的超敏反应<sup>[8]</sup>。化妆品成分多属半抗原,进入表皮后结合载体蛋白形成完全抗原,刺激角质形成细胞释放炎症细胞因子和趋化因子,激活朗格汉斯细胞、树突细胞以及内皮细胞。朗格汉斯细胞将抗原捕获提呈至 T 细胞,交叉激活抗原特异性 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞。当皮肤再次接触此类化妆品成分时,抗原提呈细胞激活记忆 T 细胞,启动炎症反应,致敏 T 细胞趋化至抗原接触部位,释放炎症介质,促使 T 细胞增殖,扩大免疫反应,活化细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞,导致表皮海绵形成,真皮炎症细胞浸润,毛细血管扩张及通透性增加<sup>[9]</sup>。

化妆品中某些化学成分还可通过 IgE 介导的 I 型变态反应或直接激活肥大细胞,释放组胺、白三烯、蛋白酶、趋化因子等炎症介质,引起血管扩张和血管通透性增加、炎症细胞聚集,最终导致接触性荨麻疹的发生。

3. 光敏反应:可分为光变态反应和光毒反应,以光变态反应为主,一般属于迟发型超敏反应,也有 IgE 介导的 I 型速发型超敏反应。光能对完全抗原的形成起一定作用,可通过光化学途径改变化妆品半抗原结构,新生半抗原与蛋白结合形成新的完全抗原,诱导免疫反应发生<sup>[10]</sup>。致病光谱主要是长波紫外线,可见光亦可引起发病。

4. 致痤疮样效应:矿物油刺激毛囊皮脂腺结构,引起毛囊口上皮细胞增殖与角化过度,使皮脂排出障碍;毛囊皮脂腺导管发生机械性阻塞,致毛囊阻塞、皮脂积聚而形成痤疮<sup>[11]</sup>。

5. 致色素异常机制:化妆品成分可通过直接刺激、光敏反应等炎症反应刺激黑素细胞增殖和酪氨酸酶活性增高,引起皮肤色素沉着,或长期经皮吸收作用(某些染料、重金属等)导致局部皮肤色素增加。色素减退主要与局部皮肤炎症反应致黑素细胞破坏、黑素运输障碍有关<sup>[12]</sup>。

### 三、临床表现及分类

1. 接触性皮炎:包括非免疫性机制引起的刺激性接触性皮炎和免疫机制引起的变应性接触性皮炎。刺激性接触性皮炎为化妆品直接刺激造成的可见皮肤损害,初次使用化妆品后即可发生,也可以是长期反复使用轻度刺激化妆品的累积作用。其特点是皮疹局限于使用化妆品的部位,主要表现为疼痛或烧灼感,也可有瘙痒。皮疹一般表现为水肿性红斑、细屑,也可发生水疱、渗液。变应性接触性皮炎是由于接触致敏物质引起的接触性皮炎,需一定致敏期才发生反应,因此患者常有相同化妆品

或类似成分接触史。临床表现为局部肿胀、红斑、丘疹、水疱、渗液及结痂,伴瘙痒。一般发生在接触部位,也可扩至周围及远隔部位,严重者可以出现全身瘙痒等不适症状。斑贴试验常阳性。

2. 光感性皮炎:由化妆品中某些成分与光线共同作用引起的光毒性或光变应性皮炎。有明确的化妆品接触史和光照史,皮损主要发生于使用化妆品后的光照部位,病程长者可累及非暴露部位。皮损形态多样,可出现红斑、丘疹、水疱,慢性皮损可呈浸润、增厚、苔藓化等。发生于口唇黏膜时常表现为肿胀、干裂、渗出等,下唇发病多见或较重。自觉瘙痒,部分患者可出现刺痛、烧灼感等。病程可迁延,停用化妆品后仍可有皮疹发生,再接触化妆品中的光敏物质后可再发病。化妆品光斑贴试验阳性。

3. 皮肤色素异常:接触化妆品的局部及邻近部位发生的慢性色素异常改变,或在化妆品接触性皮炎、光感性皮炎消退后局部遗留皮肤色素沉着、色素减退或色素脱失。面部色素异常可在较长时间使用某种化妆品后直接发生,也可因应用含有光感物质化妆品经日晒后发生,或继发于化妆品导致的皮肤炎症之后。化妆品皮肤色素改变可表现为青黑色不均匀色素沉着或色素脱失斑。

4. 唇炎:唇部使用化妆品后发生在唇红部位的接触性皮炎,表现为干燥、裂隙、鳞屑、肿胀,可有瘙痒感,严重可致水疱、糜烂、渗出、结痂,部分慢性患者可出现色素改变、肥厚。病变部位与接触面积大体一致,严重时累及临近皮肤,常于使用唇部化妆品后数小时至数日内发疹,病情的严重程度与化妆品原料成分、用量、使用频率及处理不当等因素有一定关系,停用后症状减轻。

5. 痤疮:连续接触化妆品后,在接触部位发生的痤疮样毛囊皮脂腺炎症。发病前有明确的化妆品使用史,皮损局限于接触化妆品的部位,表现为黑头粉刺、炎性丘疹、脓疱等。若已有寻常性痤疮存在,症状会明显加重。皮损的严重程度同化妆品的使用量和频率有关,停止使用后皮损可逐渐减轻甚至消退。如再次使用仍可能会出现类似皮损。

6. 接触性荨麻疹:皮损主要发生在化妆品使用部位,表现为接触化妆品后数分钟至数小时内发生水肿性红斑和风团,自觉瘙痒、刺痛或烧灼感。

7. 毛发损害:有明确的发用化妆品使用史,如洗发护发剂、发乳、发胶、染发剂、烫发剂、生发水、纹饰材料等。使用后出现毛发变脆、分叉、断裂、脱

落、失去光泽、变形等病变,停止使用后可逐渐恢复正常。

8. 甲损害:有明确的甲用化妆品使用史,在甲及甲周发生病变。表现为甲板变形,软化剥离,脆裂,失去光泽,有时也可伴有甲周皮炎症状,如皮肤红肿、破溃,自觉疼痛。停用后,甲可逐渐恢复正常。

9. 其他皮肤不良反应:化妆品糖皮质激素依赖性皮炎是由于长期使用添加糖皮质激素的不合格产品,停用后出现皮肤刺痒、灼热不适及肿胀、红斑、鳞屑、丘疹、毛细血管扩张、痤疮加重等戒断症状。患者常为缓解症状继续使用此类产品,使皮肤症状越来越重。

化妆品不耐受主要与皮肤屏障功能破坏及精神因素有关。表现为面部皮肤对多种化妆品不能耐受,主要以主观症状为主,自觉应用化妆品后原有的皮肤症状出现或加重,如烧灼感、瘙痒、刺痛或紧绷感。严重时可有红斑、丘疹、干燥、脱屑。

#### 四、诊断与鉴别诊断

1. 诊断:各种化妆品皮肤不良反应均有化妆品使用史,停止使用可疑化妆品后症状消失或缓解,再次使用同类化妆品后症状可复发或加重,结合典型临床表现,可明确诊断。化妆品光感性皮炎患者在接触化妆品后有光暴露史。同时收集该化妆品相关的产品质量信息对诊断和评判有一定帮助。

辅助诊断:反复开放性涂抹试验对明确诊断化妆品接触性皮炎有价值;封闭性斑贴试验是接触性皮炎经典的诊断试验,斑贴试验结果阴性者,可做重复开放性涂抹试验<sup>[2]</sup>。对疑似化妆品光感性皮炎,需做皮肤光斑贴试验。兔耳致痤疮试验和人体致痤疮试验可用于证实可疑化妆品与痤疮的关系。单次开放性涂抹试验对化妆品荨麻疹有较高的诊断价值<sup>[13]</sup>。

2. 鉴别诊断:化妆品皮肤不良反应的诊断需排除其他原因所致的皮肤病变。

化妆品接触性皮炎应与湿疹、脂溢性皮炎、糖皮质激素依赖性皮炎、光线性皮炎、多形性日光疹等疾病相鉴别。

化妆品光感性皮炎需与光敏性药疹、食物日光性皮炎、慢性光化性皮炎等疾病相鉴别。

化妆品皮肤色素异常应排除黄褐斑、色素型扁平苔藓、白癜风、单纯糠疹及其他原因所致的皮肤色素异常。

化妆品痤疮应排除寻常痤疮、玫瑰痤疮、职业

性痤疮、多囊卵巢综合征引起的痤疮。

化妆品接触性荨麻疹应排除日光、寒冷、水等其他原因引起的荨麻疹。

化妆品毛发损害应注意同非化妆品引起的毛发损害如头癣、发结节纵裂、管状发、斑秃、男性型脱发等相鉴别。

化妆品甲损害应排除其他原因引起的甲板或甲周病变,如真菌、细菌感染和营养缺乏、内脏疾病、高原气候、物理因素等。

#### 五、处理原则

停用引起病变或可疑引起病变的化妆品,根据不良反应的类型对症治疗。

1. 化妆品接触性皮炎:可按接触性皮炎的治疗原则进行。以对症治疗为主,局部治疗可根据外用药物使用原则进行选择。急性期皮肤轻度红肿,有丘疹、水疱时,可用生理氯化钠溶液冷湿敷、冷敷贴等。慢性期可选用温和的皮肤屏障修复制剂。全身治疗以抗过敏为主,视病情轻重,给予口服抗组胺药物、维生素C、钙剂等。对于少数严重且皮损泛发的患者,可短期应用糖皮质激素,有并发感染者则加用抗生素类药物。

2. 化妆品光感性皮炎:应尽量避免阳光和紫外线暴露。按照光性皮炎或光变应性皮炎的治疗原则对症治疗,局部治疗与化妆品接触性皮炎相似。症状轻者可给予抗组胺药、维生素C等治疗,重者可口服羟氯喹或小剂量糖皮质激素。

3. 化妆品皮肤色素异常:注意避免阳光和紫外线照射。可以按照一般色素沉着性皮肤病或色素脱失性皮肤病治疗。色素脱失的治疗效果尚不确定;色素沉着大多为暂时性,停用后可逐渐减轻,可适当外用祛斑类制剂,必要时给予抗氧化剂谷胱甘肽、氨甲环酸、维生素C及激光治疗。

4. 其他:化妆品接触性荨麻疹按荨麻疹的治疗原则对症治疗;化妆品痤疮按痤疮的治疗原则,如抗炎、抗菌和角质溶解等方法对症处理;化妆品毛发损害可做一些相应的护发处理和其他对症处理;化妆品引起的糖皮质激素依赖性皮炎应按照糖皮质激素依赖性皮炎的治疗原则,采用抗过敏、修复皮肤屏障等方法处理。可应用医学修护类产品促进皮肤屏障修复,另外需注意防晒,以防止紫外线对皮肤屏障的损伤。

近年来,化妆品引起的皮肤不良反应已经逐渐成为皮肤科常见疾病之一。化妆品皮肤不良反应重在预防,使用者应根据自身皮肤条件和体质正确

选用合格化妆品,对于已经出现不良反应的患者,避免再接触相同或类似变应原成分;企业可通过配方改良进一步提高产品安全性;国家发布的系列法规可以保障化妆品的质量,而化妆品不良反应监测体系则能及时反馈市场信息,维护消费者的安全。

**参与指南制定的主要专家名单** 杨森(安徽医科大学第一附属医院)、刘玮(解放军空军总医院)、杨蓉娅(解放军陆军总医院)、赖维(中山大学附属第三医院)、段逸群(武汉市第一医院)、涂彩霞(大连医科大学附属第二医院)、刘毅(中国医学科学院皮肤病医院)、钱齐宏(苏州大学附属第一医院)、汤华阳(安徽医科大学第一附属医院)

### 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. GB 17149.1-1997 化妆品皮肤病诊断标准及处理原则总则[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [2] 李利. 美容化妆品学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 113-114.
- [3] Alani JJ, Davis MD, Yiannias JA. Allergy to cosmetics: a literature review[J]. *Dermatitis*, 2013,24(6):283-290. doi: 10.1097/DER.0b013e3182a5d8bc.
- [4] Thyssen JP, Linneberg A, Ross - Hansen K, et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis[J]. *Contact Dermatitis*, 2013,68(5): 273-276. doi: 10.1111/cod.12021.
- [5] Hu L, Mauro TM, Dang E, et al. Epidermal dysfunction leads to an age-associated increase in levels of serum inflammatory cytokines[J]. *J Invest Dermatol*, 2017,137(6):1277-1285. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.007.
- [6] Rafei-Shamsabadi DA, van de Poel S, Dorn B, et al. Lack of type 2 innate lymphoid cells promotes a type I - driven enhanced immune response in contact hypersensitivity[J]. *J Invest Dermatol*, 2018,138(9):1962-1972. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.001.
- [7] Ale IS, Maibacht HA. Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010,6(2):291-310.
- [8] Martin SF. Immunological mechanisms in allergic contact dermatitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015,15(2):124-130. doi: 10.1097/ACI.0000000000000142.
- [9] Kaplan DH. *In vivo* function of Langerhans cells and dermal dendritic cells[J]. *Trends Immunol*, 2010,31(12):446-451. doi: 10.1016/j.it.2010.08.006.
- [10] Zaheer MR, Gupta A, Iqbal J, et al. Molecular mechanisms of drug photodegradation and photosensitization[J]. *Curr Pharm Des*, 2016,22(7):768-782. doi: 10.2174/1381612822666151209151408.
- [11] Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017,31 Suppl 5:8-12. doi: 10.1111/jdv.14374.
- [12] Osborne R, Hakoziaki T, Laughlin T, et al. Application of genomics to breakthroughs in the cosmetic treatment of skin ageing and discoloration[J]. *Br J Dermatol*, 2012,166 Suppl 2:16-19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10960.x.
- [13] Alam M, Kakar R, Nodzenski M, et al. Multicenter prospective cohort study of the incidence of adverse events associated with cosmetic dermatologic procedures: lasers, energy devices, and injectable neurotoxins and fillers[J]. *JAMA Dermatol*, 2015,151(3):271-277. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.2494.

(收稿日期:2018-05-17)

(本文编辑:朱思维 颜艳)

## ·读者·作者·编者·

### 本刊对论文中插图的要求

1. 图应主题明确,具有进一步说明和补充文字的功能,或者有提供实证的作用(如照片图)。如果强调的是事物的性状或是参数变化的总体趋势,以使用统计图为宜;如果讨论的重点是项目的隶属关系或对比的准确程度,则使用统计表为宜。图应具有自明性。图的内容文字不应与正文文字及表格内容文字重复。

2. 图应有简短准确的标题,连同图序号置于图形下方。图例可置于图与图题之间,或图的空白处。图序号一律用阿拉伯数字顺序连续编排。图题后可加一简短的图注,说明图中看到的主要结果。

3. 曲线图大小、比例应适中,线条均匀,主辅线分明,高度与宽度之比一般以 5:7 左右为宜。纵、横标目的量和单位符号应齐全,置于纵、横坐标轴的外侧居中排列。

4. 条图各直条宽度以及各直条之间的间隙应相等。条图指标数量的尺度必须从“0”开始,等距,不能折断,否则会改变各直条长短的比例,使人产生错觉。复式条图一组包括 2 个及以上直条,直条所表示的类别应使用图例予以说明。同一组的直条间不留空隙,各组内直条的排列顺序应一致。

5. 半对数图的纵坐标没有零点,起点根据资料的情况可为……0.1,1,10……。若起点为 0.1,则第一单元为 0.1~1.0,第二单元为 1~10……;起点为 1,则第一单元为 1~10,第二单元为 10~100……,即后一单元的对数尺标指示数值为前一单元的 10 倍。各单元距离相同,但同一单元内不等距。

6. 点图的横轴代表自变量,纵轴代表因变量。纵轴和横轴尺度的起点不一定从“0”开始,可根据资料情况来定。点图的点一般用大小相等的实心圆表示,应注意核对图内画出的点数与图题中注明的总例(次)数相一致。

7. 照片图要求主要显示的部分轮廓清晰,层次分明,反差适中,无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。显微照片应标明染色方法和放大倍数(物镜与目镜的乘积),如,HE×200,刚果红×200。显微照片中使用的符号、箭头或字母应该与背景有很好的对比度。涉及尺寸的照片应附有表示目的物尺寸大小的标度。

8. 图中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文中的使用一致。为保持图的自明性,图中使用的缩略语应有注释。