

# 医学参考报

## 皮肤病与性病学专刊

Dermatology and Venereology

第四期 NO.04

### 执行主编简介



孙青 教授

二级主任医师，教授，博士研究生导师，现任山东大学齐鲁医院皮肤科主任。中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会副主任委员，中国医师协会皮肤科医师分会常委兼银屑病组组长，中华医学会皮肤性病学分会委员兼免疫学组副组长，山东省医师协会皮肤科医师分会主任委员，山东省医学会变态反应学分会候任主任委员。擅长银屑病及其他免疫性皮肤病的诊治，主持科技部重点研发计划课题1项，国家自然科学基金面上项目4项，在BJD等SCI期刊上发表论著30余篇。指导博士及硕士研究生50余名。

### 责任编辑简介



于晓静 副主任医师

山东大学齐鲁医院副主任医师、硕士研究生导师。《医学参考报皮肤病与性病学专刊》青年编委，中华医学会皮肤性病学分会银屑病组委员，第二届研究型医院学会皮肤科专委会委员，中国康复医学会皮肤康复专业委员会青年委员，山东省医学会皮肤性病学分会银屑病组副组长。从事皮肤病理诊断及银屑病研究。

## 多学科协作模式 在关节病型银屑病诊疗中的应用

同济大学附属皮肤病医院 史玉玲

关节病型银屑病，又称为银屑病性关节炎（psoriatic arthritis, PsA）是一种累及皮肤和关节的慢性、炎症性、系统性疾病。PsA的发生与遗传和免疫因素密切相关，感染、创伤、精神压力、内分泌及药物等内外环境因素都可能诱发或加重PsA。据统计，银屑病患者中PsA的患病率为6%~41%，且随着病程的延长而逐年升高。多数PsA患者的皮肤病变先于关节病变，约有15%的患者皮损与关节症状同时发生或关节症状先于皮损发生，且皮损和关节的严重程度不平行，关节表现的异质性导致了临床上PsA漏诊和误诊的情况普遍存在，由此所致的延迟诊治现象往往会使患者错过最佳治疗时机而致不可逆的改变，因此，PsA的早期诊治对患者预后极为重要。PsA疾病本身的高度异质性及当前对疾病认识的局限性意味着PsA的早期诊治及慢病管理离不开多学科合作，多学科协作（multidisciplinary team, MDT）模式在PsA诊疗中的重要性逐渐凸显。

有研究表明，从银屑病进展为当前可明确分类诊断的临床期PsA依次经历了临床前期、亚临床期及前驱期三个阶段。将疾病进展过程遏制在临床前期、亚临床期或前驱期，可以在很大程度上延缓甚至逆转疾病的进展。据报道，PsA延迟诊治6个月与关节侵蚀破坏及长期功能障碍相关；延迟诊治1年与关节残毁改变、停药后缓解维持率低等相关。因此，PsA的早期诊治，对于控制症状体征、防止结构性损伤、提高患者生活质量及改善预后至关重要。然而，由于PsA的表现复杂且缺乏早期诊断的生物标志物，及时诊断仍然是一项挑战。

近年来，随着影像学技术的应用及发展，多项研究表明，寻常型银屑病患者亚临床关节滑膜炎和亚临床附着点炎的发生率显著高于健康人，这些影像学异常表现为PsA的早期诊断提供了重要线索，因此，影像学科室的协作对于PsA的早期诊断意义重大。欧洲风湿病协会（EULAR）及国际银屑病和PsA研究评价组（GRAPPA）均建议将影像学技术（如超声、MRI、X线）作为PsA的辅助诊疗手段。鉴于超声检查的敏感便捷和经济无创等诸多优势，在肌肉骨骼系统

疾病诊断中的应用越来越广泛，且超声是发现PsA特征性的附着点炎和指（趾）炎的有力工具。与其他疾病相比，PsA的临床和影像表现更加复杂多样，且超声检查存在高度的设备和操作者依赖性，因此，超声检查在PsA中的普及应用还需要更多的研究和证据支持，尽管如此，超声检查在PsA早期诊断中的价值仍不容忽视。与此同时，皮肤科医生需高度重视银屑病患者的关节症状，加强在银屑病患者中对关节的筛查，重视影像学检查在早期PsA筛查中的重要性。风湿免疫科医生对于具有PsA特征的关节受累患者应加强对皮肤损害的识别，以最大限度地避免漏诊及误诊。

随着对PsA的发病机制研究不断深入，针对不同靶点的生物制剂及小分子药物纷纷涌现，PsA患者的治疗及预后得到了很大改善。不同患者外周关节炎、中轴关节炎、附着点炎、指（趾）炎、皮损、甲病变和关节外共病表现及轻重度不同，对治疗的反应也不同，不同的临床表型很大程度上影响了临床治疗决策，准确的临床分型是PsA治疗的基础。现阶段PsA的分型主要依据对关节病变的评估进行判定，但仍依靠体格检查区分往往有一定困难。影像学技术可以辅助更准确地进行PsA的临床分型，从而进行个体化的分层治疗。因此，医学影像技术的协作在PsA的早期诊断、鉴别诊断、分型分治、评价疾病活动度及监测治疗反应等方面具有重要意义，可以作为筛查PsA的常规诊疗项目。

除关节和皮肤病变外，PsA常伴有代谢综合征、心血管疾病、炎症性肠病及抑郁、焦虑等多种共病，随着病程延长及病情进展，共病的发生率也显著上升。对于共病的管理，需要更专业的相关专科医生来协助完成，才能使PsA患者最大获益。因此，在PsA的共病管理中提倡MDT诊疗，对于共病的早期预防、规范诊治及长期管理等均有重要意义。针对患者好发的共病情况，定期监测其代谢指标如血脂、血糖、血压、尿酸及精神和情绪状况，发现风险及时干预，多学科联合诊治，必要时及时转诊，最大限度地减少患者不良事件的发生。在治疗过

下转第2版

### 专家介绍



史玉玲 教授

主任医师，教授，博士研究生导师。现任上海市皮肤病医院副院长，同济大学医学院银屑病研究所所长，同济大学银屑病临床研究中心负责人，同济大学高等研究院科研创新团队负责人。上海市优秀学术带头人；上海市卫生系统优秀学科带头人；获得“中国皮肤科优秀中青年医师”，上海市“巾帼建功标兵”，上海市“三八红旗手”，同济大学“我心目中的好导师”等荣誉称号。

目前担任中国医师协会皮肤科医师分会常委兼总干事，中华医学会皮肤性病学分会银屑病组副组长，中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会常委兼银屑病组副组长，上海市免疫学会皮肤免疫专委会主任委员等，主持4项国家自然科学基金项目，上海市教委“科研创新计划”自然科学重大项目，上海市促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划重大临床研究项目等多项课题；发表本领域专业论文100余篇，其中SCI源期刊论文70余篇，最高影响因子39.89分。

### 导 读

- 银屑病的精准治疗 **2版**
- 重症药疹进展为自身免疫性疾病的风险：风险因素及风险分层 **4版**
- 对光线性角化病继发的早期鳞状细胞癌的皮肤镜检查标准的评估 **6版**
- 深切缅怀罗汉超教授 **8版**



# 银屑病的精准治疗

浙江大学第二医院皮肤科 满孝勇



## 专家介绍



满孝勇 主任医师

博士研究生导师，主任医师，浙江大学医学院皮肤性病学学位点负责人，浙江大学第二医院皮肤科主任。浙江省医学会皮肤性病学会候任主任委员，中国医师协会皮肤科医师分会委员，中国医院协会健康医疗大数据应用管理专业委员会委员，中国中西医结合学会皮肤专业委员会委员，中国研究型医院学会皮肤科学专业委员会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会常务委员，中华医学会皮肤性病学会银屑病学组成员，浙江省整形美容行业学会皮肤美容分会副主任委员。主持国家自然科学基金项目 5 项，浙江省杰出青年科学基金 1 项，发表 SCI 收录期刊论文 60 余篇。

上游活化的树突状细胞会释放 IL-23，从而刺激 Th17 细胞产生 IL-17 家族细胞因子。IL-23/17 型 T 细胞轴在银屑病发展中的核心作用的发现，使该病的发病模式及治疗模式发生了重大转变。

基于银屑病的发病机制，银屑病的治疗策略主要集中于靶向 IL-23、IL-17、TNF- $\alpha$ 。目前国内外临床中常用的生物制剂按照细胞因子靶点分类有以下 3 种。针对 TNF- $\alpha$ ：依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗等；针对 IL-12/23 因子：乌司奴单抗，古塞奇尤单抗、瑞莎奇尤、替拉珠单抗；针对 IL-17 及其受体：司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗。针对 IL-17A 和 IL-17F 双靶点的 Bimekizumab 近期刚刚获批。生物制剂具有耐受性好，安全性高的特点。与此同时，新型生物制剂的不断出现，皮损完全清除或几乎完全清除已成为银屑病皮损治疗新目标—即 PASI 90 甚至达到 PASI 100。然而，生物制剂的选择及其能达到的治疗效果困扰着临床医生。尽管许多生物制剂非常有效，但并非对于所有银屑病患者都有非常好的疗效。有些患

银屑病（psoriasis）是常见的免疫介导的慢性炎症性系统性疾病，由不同免疫细胞亚群失衡引起，导致患者体内产生特定的优势细胞因子。其组织病理特征为角质形成细胞异常增殖、免疫细胞浸润和血管新生。在过去 20 年中，研究显示银屑病是一种树突状细胞和 T 细胞介导的疾病。总体来说，一共有 3 种免疫轴参与银屑病的炎症级联反应，它们都是由不同亚群的 T 细胞介导的：分泌肿瘤坏

死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）和干扰素- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）的 Th1 细胞、分泌白细胞介素-22（IL-22）的 Th22 细胞和分泌 IL-17 的 Th17 细胞，3 种 T 细胞亚型都在银屑病的免疫发病机制中起着重要的作用。银屑病前期皮肤中 IL-17 的激活和上调在角质细胞中产生“前馈”的炎症反应，这种反应的自我复制可诱导表皮细胞增殖和招募不同淋巴细胞亚群进入皮肤，从而促进银屑病的发生发展。除了 T 细胞的异常激活以外，其

者可能对特定生物制剂治疗完全无反应（原发性治疗抵抗），或者更常见的是，最初对特定生物制剂治疗有反应，但随后在几个月到几年的时间里失去反应（继发性治疗抵抗），并且治疗失败的风险随着患者既往接受的生物制剂的数量而增加。原发性和继发性治疗抵抗的具体机制仍不明确。依从性差、因产生抗药性抗体导致的低血药浓度、高体重指数和性别差异等等与其有关。目前银屑病仍然尚无一种能够使所有患者充分治愈的治疗方法，缺乏在开始治疗之前预测个人对特定生物制剂反应的可靠检测。

精准医学现在已经成为医学发展的主流方向，而皮肤病学在精准医学时代仅仅是处于婴儿期或起步阶段。鉴于银屑病临床表型的异质性和发病机制的复杂性，迫切需要进行精准治疗。因此，确认个体患者对治疗应答的生物标志物将成为未来精准治疗策略的基础。在靶向治疗时代，创新疗法反过来可以进一步揭示所治疗疾病的发病机制，从而深化对当前发病机制的理解。

患者生物制剂治疗之前和期间取患者皮损区样本，通过多色流式细胞术从而定义皮损中的特异性免疫细胞和非免疫细胞的特点和功能，确定每个患者优势的致病细胞和分泌的细胞因子，根据患者对治疗的反应进行分层分析，详细剖析反应和耐药性的机制，并通过分析结果指导下一步的生物靶向治疗药物的选择。我们发现通过这种诊疗模式，绝大多数银屑病患者能够达到 PASI 90 甚至达到皮损完全清除。相较于传统治疗模式，这种精准治疗实践可应用于更广泛的患者，其目标是面对不断扩大的治疗选择范围，改善患者预后和选择最佳治疗方案。最后通过同一患者治疗前后进行免疫组库数据对比，分析药物治疗前后患者免疫图谱和免疫细胞亚群的变化，从而解析银屑病发生发展的机制，将对靶向药物的研发和银屑病的免疫治疗提供理论和实验基础。同时，随着单细胞测序技术的不断发展，未来基于单细胞测序技术的精准治疗模式将在皮肤病的治疗中发挥更大的作用，真正实现患者的个体化治疗。

我们一直在探索银屑病精准治疗的方式，在银屑病

式的应用将成为必然趋势。将 PsA 的诊疗模式由既往的皮肤科或风湿免疫科等单学科诊疗转化为 MDT 诊疗，以患者为中心，由多学科资深专家共同研讨，整合多学科诊疗理念，为患者制定个性化的诊疗方案，以满足不同患者不同层次的就诊需求，使患者利益最大化。

MDT 模式在 PsA 中的应用,将进一步提高对 PsA 的认识,提升 PsA 的诊疗能力，阻止病情进展，减轻疾病负担，在早期诊治及共病管理上发挥重要优势，值得临床推广。在未来，我国 MDT 模式的实现仍需要在当前医疗现状下不断探索以进一步完善，最终造福 PsA 患者。

## 上接第 1 版

程中，通过多学科固定医生参与，对患者病情共同研判，制定更加有效的以患者为中心的个体化综合治疗方案，并由 MDT 团队执行追踪进行全病程管理，严密控制其病情进展。

综上，PsA 是一种以皮肤和关节为主要症状，同时可伴发多种关节外共病的系统性疾病。当前银屑病患者中 PsA 的未诊断率较高，且关节损伤在部分患者中进展迅速，未及时诊治所带来的后果将严重影响患者的工作能力和生活质量，加重社会负担。由于 PsA 疾病的复杂性与长期管理的必要性，MDT 诊疗模

## 医学参考报

## 皮肤病与性病学专刊

理事长兼总编辑：巴德年  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等  
理事会秘书长：周 赞

社 长：魏海明  
副社长：吕春雷  
副社长：周 赞

社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦  
B0403  
邮 编：100055  
总 机：010-63265066  
网 址：www.yxckb.com

名誉主编：陈洪铎 廖万清 陆前进 张建中 张学军 郑 捷  
主 编：高兴华  
副 主 编：王 刚 晋红中 顾 恒  
顾 问：（按姓氏笔画排序）  
白 莉 刘 玮 李振鲁 杨 森 陈 丽 涂彩霞  
常务编委：（按姓氏笔画排序）  
马慧群 方 红 冉玉平 孙 青  
肖 汀 何 黎 宋志强 范卫新 郝 飞 徐金华  
崔 勇 赖 维 雷铁池 潘炜华  
编 委：（按姓氏笔画排序）  
刁庆春 于建斌 马 琳 马 蕾  
马文字 王文氢 王再兴 王秀丽 王惠平 王傲雪  
木其日 龙 海 史 飞 许 静 纪明开 杜 华  
李承新 李晓东 李福秋 杨慧兰 汪 宇 沈 柱  
宋智琦 张守民 陈宏翔 栗玉珍 郭书萍 陶 娟  
曹先伟 康晓静 喻 楠 满孝勇

编辑部主任：吴 严  
编辑部副主任：齐瑞群

编辑部秘书：孙 艳  
编 辑：（按姓氏笔画排序）  
王鹤晓 安 倩 李正秀 肖碧环  
吴 剑 邱 里 洪玉晓 徐媛媛 郭 昊 霍 玮

第二届青年编辑委员会

主任编委：周 城  
副主任编委：（按姓氏笔画排序）  
乔建军 陈 旭 柏冰雪 徐 哲 徐学刚 唐 慧

青年编委：（按姓氏笔画排序）  
丁 媛 丁 澍 于晓静 于瑞星  
万 川 王 爽 方 芳 史 航 吕小岩 吕乐春  
任建文 刘 盈 江 珊 孙 洋 孙 艳 李 伟  
李 冰 李 延 李 峰 李 瑾 杨 晶 杨德刚  
何春峰 张启国 张国强 张晓光 陈 楠 林碧雯  
尚元元 郑 跃 郑召鹏 单士军 贾秀娟 栾 超  
程海艳 潘 搏 鞠 梅



# 外用 JAK-STAT 抑制剂托法替布可有效减轻非特应性皮炎慢性瘙痒

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 3 月报道】题：外用 JAK-STAT 抑制剂托法替布可有效减轻非特应性皮炎慢性瘙痒——病例系列报道（美国迈阿密大学米勒医学院 作者 Teresa Ju 等）

慢性和难治性瘙痒是皮肤病患者最常见的主诉，目前的药物治疗仍不能达到满意疗效，迄今有效的局部止痒药物仍然较少。Janus 激酶（JAK）1/3 抑制剂可显著抑制与瘙痒相关的炎症细胞因子 IL-22、IL-23 和 IL-31，并可能通过增加表皮中肽能神经纤维的密度抑制瘙痒，成为治疗慢性和难治性瘙痒的良好候选药物。

多项研究发现，口服托法替布可以改善银屑病患者和原因不明的难治性瘙痒症患者的瘙痒症状。临床试验显示托法替布外用制剂可以缓解特应性皮炎（AD）患者的瘙痒。最近获得美国食品和药物管理局（FDA）批准治疗特应性皮炎的外用 JAK-STAT 抑制剂鲁索替尼，在治疗特应性皮炎中显示出明显的抗瘙痒效果。然而，目前的文献报道缺乏外用托法替布治疗更广泛的瘙痒性疾病疗效的研究，以及外用托法替布治疗后瘙痒症状改善的量化指标。在本研究中，作者对外用托法替布治疗非 AD 相关的慢性难治性瘙痒的有效性进行了量化，并评估了该药物在一些特定的皮肤病中的治疗效果。

作者报告了 2017 年 11 月至 2021 年 12 月间接受 2% 托法替布外用复方制剂治疗的非 AD 相关的瘙痒患者 19 例，通过回顾性医疗记录，收集并分析了患者的人口统计学信息（表 1）、诊断、瘙痒部位、瘙痒强度评分、不良反应和停药原因（表 2）。考虑到无应答者的右偏态分布,进行配对样本 *t* 检验和配对样本 Wilcoxon 检验，

表 1 患者人口统计数据

变量	全部患者
患者	19
性别	
女	10（53%）
男	9（47%）
种族	
白种人	16（84%）
非洲裔美国人	2（11%）
黑种人	1（5%）
亚洲人	
种族特点	
非西班牙裔或拉丁裔	11（58%）
西班牙裔或拉丁裔	8（42%）
年龄（岁）	61.5 ± 18.9

注：数据以数字（%）或平均值 ± SD 表示。

评估外用托法替布前后 24 小时平均瘙痒强度。

用药后 24 小时瘙痒强度平均值明显降低（配对 *t* 检验的 *P* < 0.001，Wilcoxon 检验的 *P* < 0.002）。19 例患者中的 13 例患者（68.4%）表现出可量化的瘙痒减轻，其中 10 例患者（76.9%）的瘙痒评分明显下降（≥ 4 分）（表 2）。2 例 24 小时平均瘙痒评分没有下降的患者表示初次用药后立即出现了改善，但由于缓解时间短，或由于皮肤受累面积大，药物覆盖不全面，导致评分没有下降。总体来说，该药物总体耐受性良好，只有 1 例患者报告了在使用该药物的部位有皮肤烧灼感（表 2）。导致停药最常见原因是用药后没有缓解或缓解时间短。

作者的研究表明，外用 JAK-STAT 抑制剂（如托法替布）可能是各种瘙痒症（不包括湿疹）的一个有效治疗选择。该研究的局限性包括样本量小、开放性研究设计和治疗方案具有可变性。应进行大规模的对照试验，明确外用 JAK-STAT 抑制剂治疗瘙痒的效果。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 李雪晴 编译 孙青 审核）

表 2 托法替布治疗慢性瘙痒病因及其疗效总结

临床诊断	患者人数	平均年龄 / 性别比（M:F）	瘙痒的位置	治疗前的平均瘙痒评分	治疗后的平均瘙痒评分	平均瘙痒减少	平均发病时间	不利影响
银屑病	3（16%）	52.7（±9.5）/（1：2）	头皮、胸部、腹股沟、上肢、掌跖	9.33（±1.15）	8.33（±1.53）	1（±1.0）	无	1 例患者掌跖有灼烧感
老年瘙痒症	2（11%）	87.5（±2.1）/（1：1）	头皮、颈部、背部	9（±1.41）	8（±2.83）	1（±1.4）	5（±7.1）天	无
银屑病样皮炎	2（11%）	52.5（±12.0）/（0：2）	下肢	7.5（±3.54）	2.5（±3.54）	5（±0.0）	7 天	无
脂溢性皮炎	2（11%）	60.5（±23.3）/（1：1）	头皮、腹部、上肢、下肢	5.5（±3.54）	5.5（±3.54）	0（±0.0）	4.5 天	无
结节性痒疹	2（11%）	62.5（±29.0）/（1：1）	全身，胸部，下肢	5.5（±2.12）	1.5（±2.12）	4（±0.0）	无	无
神经性瘙痒	2（11%）	71.5（±19.1）/（1：1）	头皮、上肢、手	7.5（±3.54）	2（±2.83）	5.5（±6.4）	几分钟内	无
接触性皮炎	1（5%）	37/（1：0）	胸部	8.5	0	8.5	无	无
慢性单纯苔藓	1（5%）	29/（1：0）	阴囊	8	1	7	几分钟内	无
尿毒症瘙痒	1（5%）	78/（1：0）	背部、腹部、下肢	6	6	0	无	无
苔藓样药物反应	1（5%）	82/（0：1）	广泛	9	9	0	无	无
不明原因的慢性瘙痒	1（5%）	57/（1：0）	头皮	9	1	8	10 天	无
疥疮后综合征	1（5%）	59/（0：1）	头皮、上肢	10	4	6	1 小时	无

# 儿童特应性皮炎患者 β- 葡萄糖苷酶的活性和角质层中葡萄糖基胆固醇水平增加

【据《Br J Dermatol》2022 年 1 月报道】题：儿童特应性皮炎患者 β- 葡萄糖苷酶的活性和角质层中葡萄糖基胆固醇水平增加（加拿大多伦多大学医学系皮肤科 作者 Kezic S 等）

特应性皮炎（AD）是一种常见的炎症性皮肤病，特征为皮损或非皮损区免疫反应和皮肤屏障功能失调。角质层中脂质组成和结构的改变是 AD 患者皮肤屏障功能受损的主要原因，其中神经酰胺（CER）是细胞信号传导的关键分子，有助于调节各种重要的细胞功能。最近的一项研究报告发现，AD 患者表皮 β- 葡萄糖苷酶（GBA）的表达和（或）活性发生了改变。皮肤屏障破坏导致 GBA mRNA 水平增加，促进葡萄糖酰甘油酰胺（GlcCer）生成 CER，从而改善皮肤屏障功能。此外，GBA 还可以催化 GlcCer 和胆固醇之间的转糖基化反应，生成葡萄糖基胆固醇（GlcChol）。但 AD 中 GlcChol 的水平是否有变化尚无研究。这项研究旨在定量检测 AD 患儿非皮损区皮肤在局部皮质类固醇治疗前后 GBA 活性的变化，并与健康对照皮肤进行比较，探索 GBA 的活性和 GlcChol 水平是否与免疫反应、炎症和皮肤屏障功能有关。

本研究纳入 100 例首次发病的 AD 患儿。被随机分配成 3 个亚组，对 22 例 AD 患儿和 17 名健康儿童进行 GBA 活性检测，对 19 例 AD 患儿和 9 名健康儿童进行 GlcChol 水平检测，对 17 例 AD 患儿和 8 名健康儿童进行 CER 水平检测。患儿均符合 Hanifin 和 Rajka 的 AD 诊断标准。客观特应性皮炎评分法（oSCORAD）评分基于特应性皮炎评分法（SCORAD）。皮肤屏障功能通过检测未受累皮肤的经皮水分丢失（TEWL）和天然保湿因子（NMF）水平进行评估。除了使用润肤剂或非处方药物 1% 氢化可的松乳膏或软膏外，患儿均未应用过其他药物治疗。

研究结果显示，中重度的 AD 患儿在局部皮质类固醇治疗后症状明显改善，AD 患儿 GBA 活性明显高于健康对照组，在治疗 6 周后下降。治疗前后 GlcChol 的

比值中值为 0.5（范围：0.04 ~ 4.80），平均下降 50%。AD 患儿治疗后的 GlcChol 水平和 GBA 活性仍比健康儿童高。

为了研究角质层深度和 GBA 活性的关系，作者在 6 例 AD 患儿和 6 名健康儿童的 3 个不同深度的皮肤上测定了 GBA 活性（从同一皮肤部位采样）。随着角质层深度的增加，AD 患儿和健康对照中 GBA 的活性逐渐增加。与健康对照组相比，AD 患儿在整个角质层都有较高的 GBA 活性。另外，GlcChol 水平与 oSCORAD、TEWL 和 NMF 及大多数免疫学标志物均有很强的关联，在 AD 患儿中大部分指标均升高。GlcChol 与 VEGF、CCL2、CCL22、CCL17、IL-18 和 CXCL8 水平呈正相关，而与 IL-1α、CCL13、CCL4、IL-5、IL-2 和 NMF 则呈负相关。GBA 的活性与疾病的严重程度无明显相关性，但与 CCL2、CCL22、CCL17、IL-18 和 CXCL8 呈正相关，与 NMF、CCL13 和 IL-1α 呈明显负相关。总的来说，GBA 和 GlcChol 与固有免疫的细胞因子 IL-1α 和 IL-18 显示出最强的关联性。

皮肤屏障功能受损是 AD 的重要病因。本研究检测了 AD 患儿皮质类固醇治疗前后角质层中 GBA 及其酶促产物 GlcChol 的活性，及其与局部细胞因子水平、疾病严重程度和皮肤屏障功能的相关性。结果表明，AD 患儿非皮损处皮肤 GBA 活性增加和 GlcChol 水平升高，而且 GBA 活性随着角质层深度的增加而增加。经过 6 周治疗，尽管 GBA 和 GlcChol 的活性相比治疗前明显下降，但仍然高于健康对照组儿童的水平。

综上所述，GBA 活性和 GlcChol 水平与局部的免疫环境密切相关，GlcChol 与疾病的严重程度密切相关。二者可能是监测 AD 治疗是否有效的生物标志物。应进一步研究它们在其他 AD 疗法前后是否发生变化，这将有助于揭示 AD 潜在的病理生理机制。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 杨振贤 编译 孙青 审核）

## 重症药疹进展为自身免疫性疾病的风险：风险因素及风险分层

【据《J Invest Dermatol》2022年3月报道】题：重症药疹进展为自身免疫性疾病的风险：风险因素及风险分层（日本杏林大学医学院皮肤科 作者 Yoshiko Mizukawa 等）

自身免疫性疾病是一个复杂的病理过程，临床表现多样。识别风险因素/生物标志物不仅是揭示其病因和发病机制的关键，也是识别高风险患者的关键。病毒感染可能是导致自身免疫性疾病的主要风险因素之一，可通过适当的疾病模型加以识别。药物过敏反应综合征（DiHS）/伴嗜酸性粒细胞增多及系统症状的药疹（DRESS）可能是最佳的疾病模型。该综合征由长期服用具有潜在免疫抑制作用的药物所引起，在急性-亚急性期具有疱疹病毒持续再激活的特点。在这个过程中调节性T细胞（Treg）功能受损可能与亚急性期免疫球蛋白（Ig）水平的急剧回升有关，约10%的DiHS/DRESS患者最终会发生自身免疫性疾病。

本研究是在2002—2016年间确诊为DiHS/DRESS的55例患者中进行的一项回顾性研究，其中男性26例，女性29例，平均年龄56岁。每位患者随访时间至少3年。最终9例患者出现了多种自身免疫性疾病的临床表现，其中8例患者自身抗体的产生比自身免疫性疾病的出现提前了8年，表明在自身免疫性疾病确诊前以及出现临床症状前就产生了自身抗体。且观察到自身免疫性疾病可能在DiHS/DRESS发病后7.5年的中位随访期内按顺序发生：首先出现脱发和甲状腺炎，随后出现统性红斑狼疮

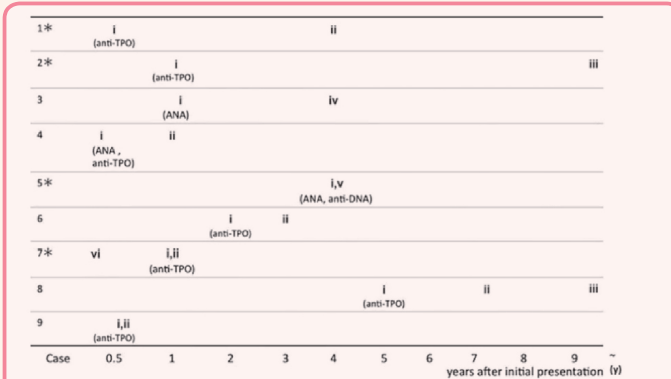


图1 发生自身免疫性疾病的DiHS/DRESS患者产生自身抗体的时间顺序  
i. 自身抗体；ii. 桥本病；iii. 类风湿关节炎关节畸形；iv. 自身免疫性肝炎；v. 系统性红斑狼疮；vi. 斑秃；\*表示IVIg治疗的患者；ANA. 抗核抗原；anti-TPO. 抗甲状腺过氧化物酶；y. 年

和自身免疫性肝炎，最终出现类风湿关节炎（图1）。

为明确与自身免疫性疾病发生的风险相关的生物标志物，将患者分为三组：无自身免疫组（AF）（ $n=31$ ）、初始自身免疫阳性组（IAP）（ $n=12$ ）和自身免疫阳性组（AP）（ $n=12$ ），包括自身免疫阳性和自身免疫性疾病（即最终产生自身抗体而无临床症状及临床症状明显的自身免疫性疾病）。比较三组患者在DiHS/DRESS发病（基线、急性期治疗前）不同时间点的

各项临床指标（表1）。

68.6%（33/48）的患者在亚急性期（发病后10~36天）检测到人疱疹病毒6（HHV-6）DNA。17%（8/47）的患者检测到HHV-6持续再激活。同样，在AP组中也检测到了人疱疹病毒4（又称Epstein-Barr病毒，EBV）DNA。发生自身免疫性疾病的患者中有2/3的患者EBV DNA或HHV-6 DNA在亚急性期检测为阳性后>3个月再次检测仍呈阳性，其中1/3的患者两种病毒

DNA均阳性。

发生自身免疫性疾病的患者中有55.6%的患者曾应用IVIg治疗，经Kaplan-Meier分析证实IVIg治疗会增加自身免疫性疾病发生的风险（ $P<0.01$ ）。本研究还发现即使未接受IVIg治疗，但在亚急性期免疫球蛋白明显回升的患者也会发生自身免疫性疾病。这之前报道的DiHS/DRESS患者亚急性期Treg功能受损可能与免疫球蛋白水平的急剧回升有关相一致，从而表明亚急性期血清免疫球蛋白水平的急剧回升也增加了自身免疫性疾病发生的风险。

此外，本研究通过细胞因子/趋化因子测定，发现AP组在基线时的IL-2、IL-4、IL-12和IL-15平均浓度显著低于AF组。为排除应用激素的影响，本研究比较了3组患者应用激素（无论是在发病前还是发病后）和未应用激素在亚急性期的细胞因子/趋化因子水平，发现无明显差异。

根据各种风险因素创建评分系统（表2）。通过自身免疫

预测（AIP）评分（急性期和亚急性期评分的总和）识别DiHS/DRESS患者发生自身免疫性疾病的风险。Kaplan-Meier分析证实AIP评分 $\geq 4$ 与AP组自身免疫性疾病的发生密切相关（ $P<0.01$ ）。AIP评分 $\geq 4$ 的阳性预测值为77%，AIP评分 $\leq 1$ 的阴性预测值为94%。根据AIP评分将患者分为3个风险分层：低风险（ $\leq 1$ 分）、中风险（2~3分）和高风险（ $\geq 4$ 分）。研究发现自身免疫性疾病仅发生在高风险组。

综上所述，AP组患者在亚急性期的血清免疫球蛋白和ALT水平显著升高，IL-2、IL-4和IL-12水平显著降低，中性粒细胞与淋巴细胞的比率降低、EBV和（或）HHV-6的持续再激活，以及免疫球蛋白合成的快速恢复和（或）应用IVIg均与自身免疫性疾病的发生密切相关。AIP评分系统有助于监测疾病的进展，但存在一定局限性，还需在多中心研究中证实。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 杨雯 编译 孙青 审核）

表1 发生/未发生自身免疫性疾病的DiHS/DRESS患者急性期和亚急性期的实验室检查结果

	AF组	IAP组	AP组	P值
白细胞 (/ul) <sup>2,4</sup>	1,0745.2±1,237.8	5,791.7±791.0 <sup>1</sup>	1,1230.0±1,888.5 <sup>2</sup>	<0.01 <sup>1</sup> <0.05 <sup>2</sup>
中性粒细胞数 (/ ml) <sup>3,4</sup>	5,136.6±577.2	4,073.3±679.5	3,800.0±653.6	
淋巴细胞数 (/ ml) <sup>3,4</sup>	1,495.9±225.4	1,140.7±361.4	2,558.8±536.3 <sup>2</sup>	<0.05 <sup>2</sup>
中性粒细胞/淋巴细胞比率 <sup>3</sup>	5.6±1.2	5.4±1.1	2.4±0.6 <sup>1</sup>	<0.05 <sup>1</sup>
血小板数 (/ ml) <sup>3,4</sup>	29.8±6.8	16.5±2.0 <sup>1</sup>	21.1±2.9	<0.01 <sup>1</sup>
肌酐 (mg/dl) <sup>3,4</sup>	1.1±0.3	1.2±0.3	0.7±0.1	
ALT ( U/L) <sup>3,4</sup>	149.0±47.9	49.9±12.8 <sup>1</sup>	189.2±169.8 <sup>2</sup>	<0.05 <sup>1</sup> <0.05 <sup>2</sup>
急性期和亚急性期ALT的差异 <sup>3</sup>	-107.0±52.9	1.7±14.1 <sup>1</sup>	152.0±122.8 <sup>1</sup>	<0.05 <sup>1</sup>
IgG (mg/dl) <sup>3,4</sup>	903.4±45.1	1,182.3±63.1 <sup>1</sup>	906.7±103.5	<0.05 <sup>1</sup>
CRP (mg/dl) <sup>3,4</sup>	5.5±0.9	5.0±1.8	2.9±0.6	
球蛋白 (mg/dl) <sup>3,4</sup>	2.7±0.08	3.1±0.2	2.6±0.1 <sup>2</sup>	<0.05 <sup>2</sup>
急性期和亚急性期球蛋白的差异 <sup>3</sup>	0.2±0.1	-0.6±0.3 <sup>1</sup>	0.5±0.4 <sup>2</sup>	<0.05 <sup>1</sup> <0.01 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>P<0.05 vs AF组；<sup>2</sup>P<0.05 vs IAP组；<sup>3</sup>平均值±SEM；<sup>4</sup>在急性期

表2 预测DiHS/DRESS患者发生自身免疫性疾病的综合评分

风险因素	范围	分数
<b>急性期</b>		
淋巴细胞数 (/ul)	>2,400	1
肝功能障碍 (ALT) ( U/L)	80~300/>300	1/2
血清IL-2 (≤0.3pg/ml) 和 IL-4 (≤2.8pg/ml)	是	2
<b>亚急性期</b>		
激素冲击疗法 <sup>1</sup>	是	1
IVIg治疗	是	2
丙氨酸转氨酶(ALT)升高 (U/L) <sup>2</sup>	100~400/>400	1/2
球蛋白增加 <sup>3</sup>	>0.7	2
EBV和(或)HHV-6持续再激活 <sup>4</sup>	EBV或HHV-6/ EBV和HHV-6	1/2

<sup>1</sup>静脉注射甲泼尼龙500mg/d，持续3天；<sup>2</sup>急性期-亚急性期ALT值；<sup>3</sup>急性期-亚急性期球蛋白值；<sup>4</sup>病毒持续再激活定义：两次血液样本测得病毒DNA阳性的时间间隔>3个月

## 一项肿瘤坏死因子抑制剂改善史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症传统类固醇疗法的队列研究

【据《J Am Acad Dermatol》2022年2月报道】题：一项肿瘤坏死因子抑制剂改善史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症传统类固醇疗法的队列研究（中国中山大学附属第一医院皮肤科 作者 Suiting Ao 等）

史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）通常由药物引起，是一种可以危及生命的皮肤-黏膜反应，以红斑、水疱及大面积表皮剥脱为特征，可伴有多系统受累。其中全身表皮剥脱面积不超过10%者诊断为SJS，而全身表皮剥脱面积超过30%者为TEN，介于10%~30%者为SJS与TEN共存（SJS/TEN）。SJS/TEN死亡率高达45%，但目前仍缺乏SJS/TEN的最佳治疗指南。系统性类固醇因其广泛而快速的抗炎作用，多年来一直被用于治疗SJS/TEN，然而，自

1976年以来，由于住院时间较长、并发症发生率较高，以及无法降低院内死亡率，这种疗法备受质疑。肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）是一种促炎细胞因子，在SJS/TEN中是细胞死亡的关键触发因素，然而系统性类固醇联合应用TNF- $\alpha$ 抑制剂是否提供了一种优化的治疗方法，目前尚无研究。

本研究于2017年1月至2021年9月在中山大学附属第一医院纳入了25例成年SJS/TEN患者，将患者随机分为类固醇组（ $n=10$ ）和依那西普（一种TNF- $\alpha$ 抑制剂）联合类固醇组（ $n=15$ ），比较了两种治疗方法的疗效。对照组为24名年龄和性别相匹配的健康成年人。在急性期和缓解期，用多重细胞因子

下转第6版



## 自身免疫性结缔组织病中皮肤钙质沉着症的治疗

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 3 月报道】题：自身免疫性结缔组织病中皮肤钙质沉着症的治疗（美国哈佛医学院马萨诸塞总医院皮肤科 作者 Pavane L. Gorrepati BA1 等）

皮肤钙质沉着症主要发生在自身免疫性结缔组织病（ACTD）中，往往治疗困难且效果不佳。相关研究显示应用硫代硫酸钠的疗效有限，皮损内注射硫代硫酸钠、体外冲击波碎石术和二氧化碳激光治疗的部分或完全缓解率为 64%~81%。

作者检索了 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日马萨诸塞州总医院和布里格姆女子医院患者的注册数据表，选择诊断为皮肤钙质沉着症和 ACTD 的患者。在 220 项检索结果中，同时满足皮肤钙质沉着症和 ACTD 诊断且疗效评价资料完整的患者共 43 例。其中 86.0% 的患者为女性。疾病构成方面，皮炎占 30.2%，弥漫性系统性硬化症（dSSc）占 27.9%，局限性系统性硬化症（lSSc）占 25.6%，系统性红斑狼疮（SLE）、幼年皮炎（JDM）和混合性结缔组织病（MCTD）或其他疾病占 16.3%。

90.7% 的患者接受了医疗干预。最常见的处方治疗包括钙通道阻滞剂（35%）、秋水仙碱（35%）、皮质类固醇（35%）、硫代硫酸钠（外用、皮损内注射或系统应

用）（32%）和甲氨蝶呤（27%）；手术切除占 39.5%。其中只有 3 例局限性系统性硬化症或弥漫性系统性硬化症患者，通过手术切除结节或外用 / 皮损内注射硫代硫酸钠，钙沉着结节完全缓解。39.5% 的患者部分缓解，其中大多数是通过手术切除（75%）而非药物治疗（25%）。通过药物治疗达到部分缓解的病例是应用硫代硫酸钠皮损内注射且病变范围在 1~5 mm，其中 29.4% 的部分缓解评价来自患者主诉。44.2% 的病例对治疗无应答。

在本项包含 43 例 ACTD 患者的病例系列研究中，作者发现尽管大多数患者接受两种或两种以上的药物治疗皮肤钙质沉着症，但疗效不佳。只有通过手术切除结节或在小病灶（< 3 mm）处应用硫代硫酸钠，钙质沉着才会完全消退。药物治疗仅对上肢 < 5 mm 的皮损有效，而外科治疗对身体不同部位、大小不一的结节均有效。

关于本项研究的不足：只有一小部分医疗机构的记录足够详细，许多治疗效果的评价主要基于患者自我报告改善或手术切除，而不是医疗记录结果。未来的研究应该通过精确的测量或拍照记录反映特定钙质沉着病变的大小和相应的治疗效果，以提供更确切的数据。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 甄云月 编译 孙青 审核）

## 浅层 X 线治疗家族性良性慢性天疱疮

【据《JAMA Dermatology》2022 年 3 月报道】题：浅层 X 线治疗家族性良性慢性天疱疮（丹麦 Bispebjerg 大学医院皮肤科 作者 Hans Christian Wulf）

家族性良性慢性天疱疮又称 Hailey-Hailey 病（HHD），是一种常染色体显性遗传性皮肤病，本病呈慢性病程，表现为皮肤皱褶部位反复出现水疱和糜烂。温度升高、出汗、紫外线照射会加重疾病及症状，局部感染多发。该病严重影响患者的生活质量。控制 HHD 发作的治疗方法有外用皮质类固醇及抗生素，口服抗生素、异维 A 酸或纳曲酮，注射 A 型肉毒杆菌毒素、二氧化碳激光和磨削术，但对疾病长期缓解的疗效有限。

过去几十年中，少数 HHD 患者接受浅层 X 线治疗并取得了一些效果。此

外，浅层 X 线治疗毛囊角化病（DF，另一种遗传性皮肤病，与 HHD 相似）具有使疾病长期缓解的潜力。基于前期的研究，推测浅层 X 线治疗也可能使 HHD 缓解。本研究的目的是评估浅层 X 线治疗重度难治性 HHD 的疗效。

该回顾性病例研究收集 2015 年 1 月至 2021 年 4 月在 Bispebjerg 大学医院皮肤科就诊的 13 例重度 HHD 患者，平均病程为 24 年。患者接受浅层 X 线治疗（20 kV，8 次 2 Gy 相当于 1 个周期），每个治疗周期总剂量为 16 Gy。患者接受了 1 ~ 6 个不等的治疗周期，每个周期治疗 1 ~ 5 个独立的区域，共 62 个独立的区域接受浅层 X 线治疗。在浅层 X 线治疗前和最后一次随访时（治疗后 13 ~ 56 个月），对



图 2 乳房下和腹部的 Hailey-Hailey 病

A. 浅层 X 线治疗前；B. 浅层 X 线治疗进行 1/2 时；C. 最后一次浅层 X 线治疗 3 周后；D. 浅层 X 线治疗后 49 个月无复发

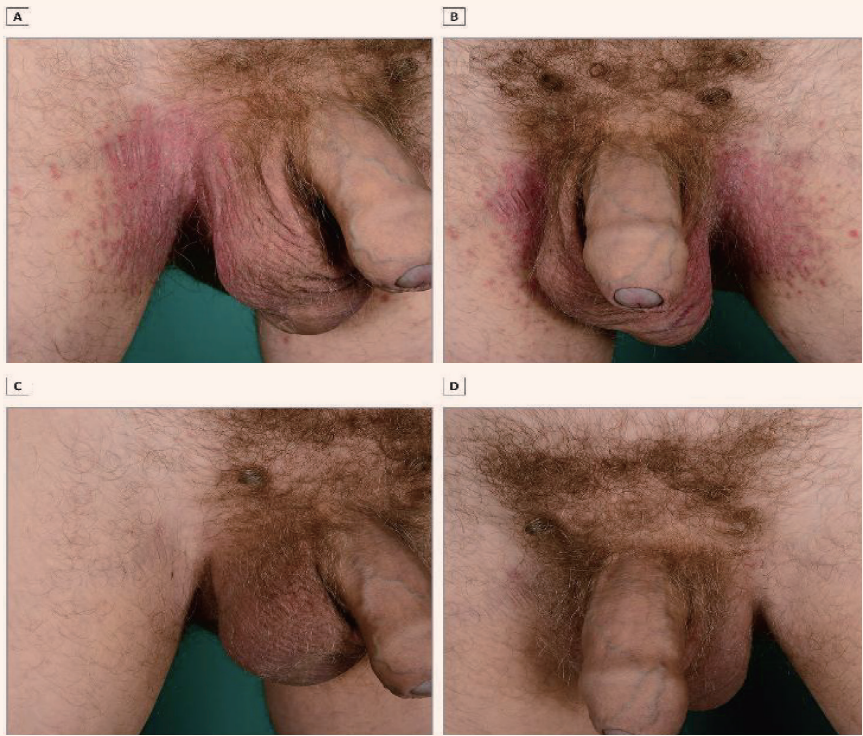


图 1 Hailey-Hailey 病患者左右两侧腹股沟皮损表现

A. 右侧腹股沟皮损治疗前；B. 左侧腹股沟皮损治疗前；C. 右侧腹股沟皮损治疗后 28 个月无复发；D. 左侧腹股沟皮损治疗后 24 个月无复发

患者的皮肤病生活质量指数（DLQI）评分进行评估。主要终点：患者达到完全长期缓解，定义为在至少 12 个月的随访期间无复发。

13 例难治性严重 HHD 患者 [8 例女性（62%）和 5 例男性（38%）]，62 个治疗区域中的 56 个（90%）达到长期缓解，平均（SD）随访时间 32（12）个月。在一个治疗周期后，13 例患者中有 9 例（69%）所有治疗区域达到完全缓解（图 1 和图 2）。

1 例患者在 8 个治疗区域中的 2 个出现了部分缓解，另 1 例患者在 2 个区域中的 1 个出现部分缓解。2 例患者在使用与初始治疗相同的模式再治疗后，都获得了完全缓解（第 2 个浅层 X 线治疗周期后的随访时间分别为 26 和 5 个月）。1 例患者最初所有 5 个治疗区的病情完全缓解，但分

别在 13 个月和 23 个月后，有两个部位（腹股沟）部分复发，对这些区域进行再治疗后完全缓解（1 个月的随访）。另外 1 例患者的两个治疗区域中 1 个区域出现部分缓解，HHD 得到改善而放弃再治疗。大多数患者治疗后出现长达 1 个月的炎症反应及随后出现轻度色素沉着。治疗成功后的皮肤区域没有发生皮肤感染，且在随访期间未观察到皮肤癌变。治疗后，患者 DLQI 评分从中位数 20 分（疾病对患者生活影响极大）降至平均 1 分（对患者生活影响小），表明 HHD 完全缓解。

该病例系列研究结果表明，浅层 X 线治疗可能使 HHD 缓解，并可维持治疗区域皮损长期改善。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 肖银玲 编译 孙青 审核）



# 对光线性角化病继发的早期鳞状细胞癌的皮肤镜检查标准的评估

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 4 月报道】题：对光线性角化病继发的早期鳞状细胞癌的皮肤镜检查标准的评估（希腊塞萨洛尼基亚里斯多德大学健康科学系医学院第二皮肤科 作者 Papageorgiou C 等）

光线性角化病（AK）和鳞状细胞癌（SCC）均是角质形成细胞起源的肿瘤，好发于皮肤曝光部位。AKs 通常表现为多发性红斑、边界不清的鳞屑性斑片、丘疹或斑块。SCCs 表现为孤立、生长迅速、质硬的丘疹或结节。根据这些临床特征，可以很容易地将晚期 SCC 与 AK 区分开。然而，早期鳞癌皮损不典型，很难与 AK 鉴别，且两者手术范围有很大区别，因此早期识别鳞状细胞癌对患者预后至关重要。

这是一项前瞻性观察研究，目的是评估 AK 和 SCC 的临床和皮肤镜检查标准以提示早期侵袭，并作为区分早期 SCC 和 AK 的预测指标。本研究共纳入 95 例经组织病理学明确诊断为 AK 或 SCC 的患者的 95 个皮损。其中，50 个皮损被诊断为早期 SCC，45 个被诊断为 AK。AK 组和 SCC 组患者的平均年龄分别为 71.7 岁和 75.5 岁。AK 和 SCC 的平均皮损大小分别为 6.29 mm 和 6.0 mm。AK 组和 SCC 组最常见的受累部位是头颈部（分别为 62.2% 和 74.0%），其次是四肢（分别为 20.0% 和 22.0%）。AK 皮

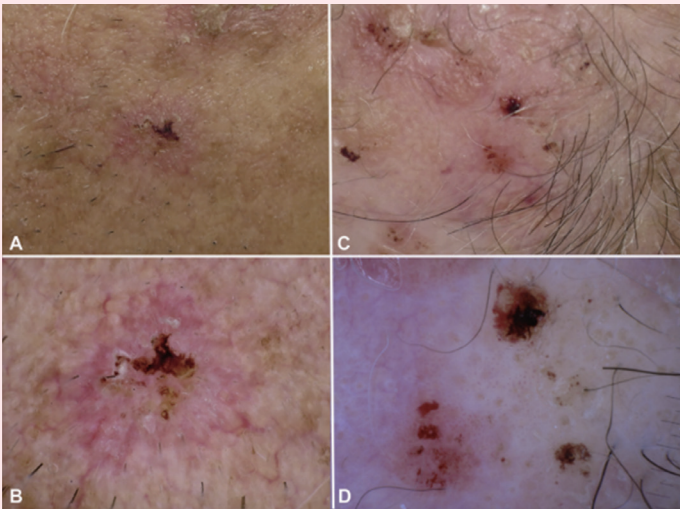


图 1 光线性角化病和鳞状细胞癌

A. 面部扁平、鳞屑性光线性角化病临床图像；B. 以背景红斑、鳞屑和糜烂为特征的病变皮肤镜图像；C. 头皮扁平无色素鳞状细胞癌临床图像；D. 皮肤镜图像显示点状/球状血管和溃疡/出血

特征：扁平（77.8%），无色素级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

级；37.8%）。约 50% 的 SCC 皮损高出皮面，大多数无色素沉着（86.7%），无糜烂或溃疡（62.2%），轻度角化过度（I

表 1 识别鳞状细胞癌的临床和皮肤镜预测因子的单变量和多变量分析

	单因素			多因素		
	OR	P 值	95%CI	OR	P 值	95%CI
头颈部	5.28	0.04	1.04 ~ 26.85			
突起 vs 平坦	2.98	0.017	1.21 ~ 7.31			
点状/球状血管	5.16	<0.001	2.15 ~ 12.38	3.828	0.016	1.279 ~ 11.457
线状血管	3.22	0.008	1.36 ~ 7.66			
发夹状血管	15.56	<0.001	3.39 ~ 71.51	12.116	0.003	2.284 ~ 64.264
血管周白晕	4.70	0.007	1.68 ~ 13.14			
溃疡/出血	5.42	<0.001	2.11 ~ 13.97			
毛囊周白圈	3.61	0.010	1.35 ~ 9.69			
白色无结构区	7.49	<0.001	2.80 ~ 20.02	3.582	0.035	1.096 ~ 11.698
单一形态血管	0.20	0.006	0.06 ~ 0.63			
红色背景	0.19	<0.001	0.07 ~ 0.47	0.218	0.012	0.066 ~ 0.718
玫瑰征	0.30	0.041	0.09 ~ 0.95			
鳞屑	0.25	0.046	0.06 ~ 0.97			

CI. 置信区间；OR. 优势比

## 上接第 4 版

检测试剂盒检测血清中颗粒酶 B（GzmB）、穿孔素、干扰素- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）、白细胞介素-6（IL-6）、IL-15、IL-18、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ （MIP-1 $\alpha$ ）、MIP-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平。

联合治疗组临床症状改善明显，25 例均痊愈，无任何后遗症。与单独应用系统性类固醇组相比，联合用药可显著缩短急性期、住院时间、皮肤上皮再生和初始激素治疗时间。治疗后感染患者为 8 例，其中 5 例接受类固醇单一治疗，3 例接受联合治疗，两者差异无统计学意义。联合治疗可显著缩短皮肤愈合时间（中位数，12 天）。两组间的黏膜愈合时间没有明显差异。

SJS/TEN 急性期血清细胞因子水平升高：急性期患者与健康对照组相比，GzmB、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-15、IL-18、MIP-1 $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  水平较高。SJS/TEN 组穿孔素水平略低，两组间 MIP-1 $\beta$  水平无显著性差异。虽然两种疗法都显著降低了 IL-15 水平，但联合疗法还可使 IL-6 和 IL-18 水平下降。两组治疗后 GzmB、穿孔素、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平差异无统计学意义。总之，研究结果表明，与单独应用类固醇治疗相比，联合应用依那西普有利于降低更多

细胞因子的水平。

IL-15 水平与两组皮肤上皮再生时间呈正相关（ $P < 0.05$ ），联合治疗组的急性期持续时间和皮肤上皮再生时间与初始 IL-6 水平呈正相关。结果表明，IL-15 是两种疗法的生物标志物，IL-6 很可能是预测临床病程的另一个生物标志物，特别是对接受系统性类固醇联合 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的患者。

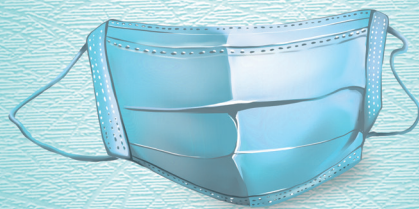
依那西普联合系统性类固醇治疗 SJS/TEN 疗效显著。此方案提供了一种弥补系统性类固醇单药治疗缺陷切实可行的方法。组合方案可能更有效地控制细胞因子风暴相关的损伤。在接受系统性类固醇和依那西普联合治疗的患者中，TNF- $\alpha$  水平的降低并不一致，提示 TNF- $\alpha$  水平可能不能反映依那西普治疗 SJS/TEN 的效果。

除 IL-15 外，循环中的 IL-6 可能作为 SJS/TEN 疾病严重程度的另一个生物标志物。仍需进一步研究以充分了解不同细胞因子在 SJS/TEN 中的作用。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 陈福强 编译  
孙青 审核）

## 公益广告

戴口罩  
预防新冠肺炎



去人员密集的公共场所、办公场所，  
乘公共交通工具、电梯，家有医学观察者，  
到医疗机构就诊等，请佩戴口罩。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作



## 毛发红糠疹的临床特征和嗜酸性粒细胞增多现象：一项多中心队列研究

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 4 月报道】题：毛发红糠疹的临床特征和嗜酸性粒细胞增多现象：一项多中心队列研究（美国布里格姆妇女医院皮肤科 作者 Shilpa Ghatnekar 等）

毛发红糠疹（pityriasis rubra pilaris, PRP）是一种罕见的皮肤病，表现为橙色到橙红色的以毛囊为中心的丘疹、掌跖角化过度 and 甲角化过度。由于 PRP 与其他丘疹鳞屑性皮肤病具有相似的临床表现，故常被漏诊或误诊。迄今为止，关于 PRP 的文献仍然有限。既往一项小型研究在 38%（12/32）的 PRP 患者的活检组织中发现了嗜酸性粒细胞，1 例病例报告也报道了 1 例患者外周血出现明显的嗜酸性粒细胞增多现象，提示嗜酸性粒细胞增多与 PRP 之间可能存在关联。本临床试验试图发现 PRP 患者的人口统计学特征和临床表现，包括外周血和（或）组织嗜酸性粒细胞是否增多及两者的关联性。

本研究利用研究患者数据登记册工具筛选 1980 年 1 月至 2020 年 8 月期间在马萨诸塞州布里格姆综合医院确诊为 PRP 的患者，并从患者的医疗记录中提取出人口统计学、临床表现、化验和病理结果等信息。采用 *t* 检验、 $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法（期望值 < 5）评估差异（*P* < 0.05），这项研究获得马萨诸塞州布里格姆综合医院审查委员会批准。

本研究共收集到 142 例 PRP 患者的信息（55% 为男性，80% 为白种人），其中 82% 为 1 型 PRP。患者最常见的受累部位依次是四肢（84%）、躯干（72%）和头颈部（55%）；最常见的主诉是瘙痒（38%）；最主要的病理表现包括真皮浅表血管周围淋巴细胞浸润（39%）和交替出现的角化过度 and 角化不全（37%）。

值得注意的是，19.7%（28/142）的 PRP 出现组织（24/28）和（或）外周血（6/28）嗜酸性粒细胞增多现象（定义为组织病理切片中出现明显的嗜酸性粒细胞或外周血中嗜酸性粒细胞计数 > 500 个/ $\mu$ l）。其中，嗜酸性粒细胞增多患者的发病年龄明显大于无嗜酸性粒细胞增多患者（60.8  $\pm$  14.6 vs 53.1  $\pm$  19.7; *P*=0.029）。此外，出现嗜酸性粒细胞增多的患者明显较无嗜酸性粒细胞增多的患者更容易出现多部位皮肤受累（92.6% vs 72.0% ; *P*=0.025）。但有嗜酸性粒细胞增多和无嗜酸性粒细胞增多患者在种族、性别、症状学、特征性病理表现或 PRP 疾病分型方面差异无统计学意义。

本研究是迄今为止最大规模的 PRP 队列研究之一。它验证了相关研究涉及的 PRP 的人口统计学数据和临床表现结果，并强调了 PRP 和嗜酸性粒细胞增多之间的联系。可能像其他结缔组织病，如系统性硬化症，PRP 严重程度与嗜酸性粒细胞增多之间存在关联性，推测 PRP 中嗜酸性粒细胞的激活是存在潜在的炎症状态，类似于迟发型超敏反应。值得注意的是，此研究发现伴有嗜酸性粒细胞增多的 PRP 患者明显较无嗜酸性粒细胞增多的患者年龄更大，皮肤受累的范围也更广，提示了使用嗜酸性粒细胞增多这一指标作为 PRP 预后影响因素的可能性。因近 20% 的患者在血清和（或）皮肤组织中有嗜酸性粒细胞增多表现，所以嗜酸性粒细胞增多不能作为排除 PRP 诊断的依据。尽管本研究受到样本量和回顾性研究的限制，但未来的研究将进一步阐明 PRP 和嗜酸性粒细胞增多之间的关系，在特定的患者中使用抗嗜酸性粒细胞的药物有可能为潜在的精确诊断、改善预后和治疗提供参考。（山东大学齐鲁医院皮肤科 王瑞洁 编译 孙青 审核）

## 激素性宫内节育器与雄激素性皮肤病的相关性：一项回顾性队列研究

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 2 月报道】题：激素性宫内节育器与雄激素性皮肤病的相关性：一项回顾性队列研究（美国爱荷华大学卡佛医学院皮肤科作者 Ananya Munjal 等）

在 15 ~ 49 岁的美国女性中约有 10.4% 使用长效避孕药，通常采用激素性宫内节育器（IUD）的形式，这种节育器通过所含的左炔诺孕酮达到避孕效果。左炔诺孕酮会产生雄激素样作用，可能对与雄激素相关的疾病和症状产生影响。宫内节育器与寻常痤疮新发和加重有关，但左炔诺孕酮是否引起特异性皮肤不良事件尚未明确。该研究旨在评估激素宫内节育器与皮肤不良病事件之间的关系。

该研究从爱荷华大学医院和诊所的健康研究网络 TriNetX 数据库中提取患者病历数据并加以分析。根据《国际疾病分类》第 9 版或第 10 版规范设计了一项回顾性队列研究，纳入 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日期间植入左炔诺孕酮宫内节育器，并在随后一年内发生寻常痤疮（L70）、玫瑰痤疮（L71）、雄激素性秃发（L64）和多毛症（L68）的女性。将该队列与在相同时间内发生上述情况并且使用非激素铜宫内节育器的女性进行比较。排除在节育器置入前一年内有上述皮肤疾病的女性。用 SAS 9.4 进行统计分析，*P* < 0.05 定为差异具有显著性意义。

该研究共纳入 1 224 名年龄在 18 ~ 60 岁的女性（表 1），并比较了使用激素性宫内节育器女性和非激素性铜宫内节育器女性新发皮肤病的情况。激素性宫内节育器植入后皮肤状况的比值比（*OR*）如下：寻常痤疮，*OR*=2.514（95%*CI* 1.865 ~ 3.388，*P* < 0.000 1）；多毛症，*OR*=0.446（95%*CI* 0.265 ~ 0.752，*P*=0.002 5）；玫瑰痤疮，*OR*=0.376（95%*CI* 0.285 ~ 0.495，*P* < 0.000 1）；雄激素

表 1 人口统计资料

变量	数量	百分比 %
种族		
美国印第安人或阿拉斯加人	3	0.25
亚洲人	39	3.19
黑种人或非裔美国人	56	4.58
未知	114	9.31
白种人	1012	82.68
族群		
西班牙裔或拉丁裔	71	5.80
非西班牙裔或拉丁裔	1.725	91.91
未知	0.694	2.29
年龄		
19 ~ 29	353	28.84
30 ~ 39	439	35.87
≥ 40	432	35.29
婚姻状况		
已婚	524	42.81
单身	642	52.45

表 2 激素性宫内节育器植入后孕激素特异性雄激素源性皮肤疾病的风险

病例	比值比	95% 可信区间下限	95% 可信区间上限	<i>P</i> 值
总体				
多毛症	0.446	0.265	0.752	0.002 5
雄激素性秃发	0.109	0.027	0.436	0.001 7
寻常痤疮	2.514	1.865	3.388	< 0.000 1
玫瑰痤疮	0.376	0.285	0.495	< 0.000 1
年龄 19 ~ 29 岁				
多毛症		数据不足		
雄激素性秃发	0.047	0.01	0.234	0.000 2
寻常痤疮	4.193	1.547	11.365	0.004 8
玫瑰痤疮	0.154	0.085	0.249	< 0.000 1
年龄 30 ~ 39 岁				
多毛症	0.312	0.109	0.89	0.029 4
雄激素性秃发		数据不足		
寻常痤疮	3.576	2.177	5.874	< 0.000 1
玫瑰痤疮	0.335	0.198	0.566	< 0.000 1
年龄 ≥ 40 岁				
多毛症	0.295	0.15	0.581	0.000 4
雄激素性秃发		数据不足		
寻常痤疮	1.725	1.149	2.59	0.008 6
玫瑰痤疮	0.694	0.427	1.127	0.139 9

注：黑体字表明激素宫内节育器植入与寻常痤疮的发生有显著相关性，并表明随着年龄的增长，风险降低

性秃发，*OR*=0.109（95%*CI* 0.027 ~ 0.436，*P*=0.001 7）（表 2）。该队列的人口统计数据显示，激素性宫内节育器植入后的女性发生寻常痤疮的风险显著增加。

上述结果表明，与使用非激素性铜宫内节育器的女性相比，激素宫内节育器植入与寻常痤疮呈正相关，与多毛症、脱发和酒渣鼻呈负相关。激素宫内节育器植入后发生寻常痤疮的风险随着年龄的增长而降低。了解与左炔诺孕酮相关的激素相互作用可能有助于评估伴发皮肤病的风险，并指导避孕方式的选择。这项研究的局限性包括 TriNetX 可用数据有限，以及由于多毛症和脱发可能一年后再出现，因延迟发病而遗漏相关病例。这些病例可能解释了左炔诺孕酮对这些雄激素性皮肤病缺乏统一疗效的原因。尽管该研究中对发生多囊卵巢综合征的女性分析显示差异无统计学意义，但发生多囊卵巢综合征和肥胖症等疾病的潜在性可能导致这类疾病增加。再者，该研究没有收集因国际疾病分类编码差异或因缺乏美容手术保险而导致编码遗漏而丢失的临床数据。此外，这些临床病例报告存在潜在的结果偏倚，因为在短期内出现痤疮较长时间才出现多毛症的女性去皮肤科就诊的可能性大。应进行更长的时间的进一步研究，以明确这些现象的发生，并评估宫内节育器取出后可能发生的逆转。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 鞠佼颖 编译 孙青 审核）



## 深切缅怀罗汉超教授



罗汉超 教授

我国著名皮肤病性病学家、享受国务院颁发政府特殊津贴专家、中国共产党党员、四川大学华西医院皮肤性病科教授罗汉超同志因病医治无效，于2022年5月6日22时20分不幸逝世，享年95岁。

罗汉超教授于1927年9月20日出生于四川省汉源县，1952年毕业于华西大学医学院，留校任华西医院皮肤性病科助教及住院医师，1960年任讲师及主治医师，同时担任皮肤性病科主任，1989年晋升为教授。

罗汉超教授长期致力于皮肤病的防治与研究，取得系列原创性研究成果。其中：“四川西部稻田皮炎的病因及预防研究”于1964年及1978年分别荣获国家科委及成都市科学大会奖。1970年在汉源县麻风村应用昆明山海棠治疗麻风反应取得成效，之后又在甘孜藏族自治州及凉山彝族自治州应用利福平治疗麻风，其成果于1978年荣获成都市科学大会奖，研发以昆明山海棠为主的“海棠合剂”已广泛用于治疗多种免疫相关的炎症性疾病。罗汉超教授率先在四川省建立真菌实验室，进行真菌病的防治研究并取得系列科研成果。1980年起受聘为业务指导专家，参加四川省卫生厅开展

的消灭农村头癣工作成绩卓著。

罗汉超教授任主编和编委出版专著二十余部，文章论著八十余篇。曾担任全国高等医药院校医学专业教材编委，参编全国医学教材《皮肤性病学》第2版及第3版；曾任中华医学会皮肤分会常委，四川省及成都市皮肤科专委会主任委员等；曾任《中华皮肤科杂志》《中国医学百科全书皮肤病学分卷》《临床皮肤科杂志》《中国皮肤性病学杂志》《中国麻风皮肤病杂志》《四川医学》《华西医讯》等期刊编委。罗教授诲人不倦，所培养的20余名研究生均已成为我国皮肤科学界知名专家。鉴于罗汉超教授毕生对皮肤性病学专业医疗、教学和科研的贡献及在中国皮肤科学界的声誉，2007年中国医师协会皮肤科医师分会特授予罗汉超教授“杰出贡献奖”；2008年中华医学会皮肤性病学分会评选其为皮肤科学业界德高望重、医术精湛的专家，授予“卓越贡献奖”；2016年纪念四川省医学会成立90周年时，荣获“四川省医疗卫生终身成就奖”。

罗汉超教授医德高尚、正直谦和、诲人不倦，将自己的毕生精力献给了祖国的医学教育事业和医疗卫生事业。深受广大皮科同道的爱戴与患者的好评。他的逝世，是我国皮肤科学界一大损失！

罗汉超教授千古！

（四川大学华西皮肤性病科）

## 慢性斑块状银屑病患者淋巴血液系统恶性肿瘤的发生风险：系统综述及 Meta 分析

【据《J Am Acad Dermatol》2022年1月报道】题：慢性斑块状银屑病患者淋巴血液系统恶性肿瘤的发生风险：系统综述及 Meta 分析（意大利维罗纳大学医学系皮肤性病科 作者 Francesco Bellinato 等）

银屑病是一种免疫介导的炎症性疾病（immune-mediated inflammatory disease, IMID），通常与其他 IMIDs 相关，如银屑病性关节炎及炎症性肠病等。目前也有研究发现银屑病患者中某些肿瘤的发病率增加，包括皮肤肿瘤、肺癌、膀胱癌等。既往一项纳入58项研究的 Meta 分析显示，银屑病患者恶性肿瘤的发生风险升高18%，其中重度银屑病患者升高22%。但银屑病与淋巴血液系统恶性肿瘤（lymphohematologic malignancies, LHMs）的相关性仍存在争议。该研究通过系统综述和 Meta 分析，评估慢性斑块状银屑病患者 LHMs 的发生风险。

该研究以（psoriasis）AND（lymphoma OR leukaemia OR mycosis fungoides）为关键词，在 PubMed 和 Ovid 数据库中检索2021年2月28日前发表的文献，最终纳入25项观察性队列研究、共2 501 652例病例（银屑病患者及非银屑病患者）。研究中包含的 LHMs 分为淋巴瘤和血液系统恶性肿瘤，前者包括霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）、非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）及皮肤 T 细胞淋巴瘤（cutaneous T-cell lymphoma, CTCL）/蕁样肉芽肿（mycosis fungoides, MF），后者包括多发性骨髓瘤及白血病。将风险比（hazard ratio, HR）作为疾病关联指标，并根据银屑病严重程度进行分层分析。应用 Newcastle-Ottawa 量表进行偏倚风险评估。应用 Review Manager version 5.3 软件进行统计学分析。

Meta 分析结果显示，银屑病患者 LHMs 发病风险增加。对淋巴瘤相关的12项

研究进行数据分析，银屑病患者淋巴瘤发病风险增加（ $HR=1.27$ ，95% $CI$  1.08 ~ 1.50）；对血液系统肿瘤相关的5项研究进行数据分析，银屑病患者血液系统恶性肿瘤发病风险同样增加（ $HR=1.55$ ，95% $CI$  1.24 ~ 2.94）。

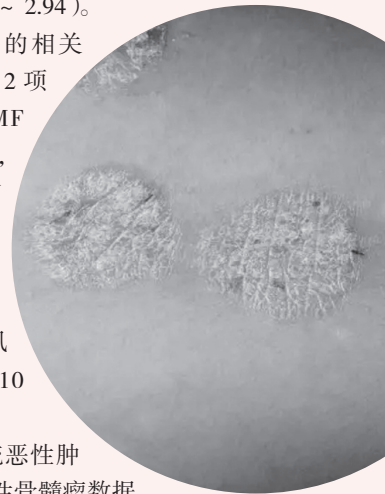
对慢性斑块状银屑病与不同类型淋巴瘤的相关性进行 Meta 分析：6项研究包含 HL 数据、12项研究包含 NHL 数据、7项研究包含 CTCL/MF 数据，结果显示银屑病患者发生 HL（ $HR=1.71$ ，95% $CI$  1.27 ~ 2.30）、NHL（ $HR=1.27$ ，95% $CI$  1.08 ~ 1.50）及 CTCL/MF（ $HR=6.2$ ，95% $CI$  3.39 ~ 11.42）的风险均增加。亚组分析显示 CTCL 的发病风险可能与银屑病严重程度相关，中重度患者与轻度患者相比，CTCL 的发病风险明显增加 [ $HR=10.75$ （3.89 ~ 29.76）vs 4.10（2.70 ~ 6.23）]。

对慢性斑块状银屑病与不同类型血液系统恶性肿瘤的相关性进行 Meta 分析：2项研究包含多发性骨髓瘤数据（ $HR=1.32$ ，95% $CI$  1.03 ~ 1.69）、8项研究包含白血病数据（ $HR=1.28$ ，95% $CI$  1.00 ~ 1.65），结果显示银屑病患者两种疾病的发病风险均增加。

纳入的25项研究均被评为低偏倚，Newcastle-Ottawa 量表平均分为  $7.4 \pm 0.8$ 。各项研究中位随访时间为5（1.5 ~ 30）年。研究纳入的斑块状银屑病患者多数（22/25）为中重度。

综上，中重度斑块状银屑病患者发生 LHMs 的风险增加，其中 CTCL/MF 的发病风险增加6倍以上、HL 的发病风险增加1.71倍、NHL 的发病风险增加1.27倍、多发性骨髓瘤的发病风险增加1.32倍、白血病的发病风险增加1.28倍。LHMs 发病风险增加的原因可能包括遗传背景、免疫信号失调、B 和（或）T 淋巴细胞的慢性激活、银屑病治疗方式（如免疫抑制剂的应用）、银屑病共病及不良的生活方式等。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 宋智敏 编译 孙青 审核）



### 皮肤病与性病学专刊更正说明

发表在2022年第3期上的文章《度普利尤单抗治疗特应性皮炎合并斑秃的儿童患者》，文中表1第三行“泼尼松5 mg/kg，每月6次”，编译文字表述不准确，经查阅原文，多位专家审定更正为“每月脉冲式口服泼尼松，每次5 mg/kg，共6个月”，特此说明。

### 皮肤病与性病学专刊长期合作伙伴

艾洛松® BAYER 拜耳

派特生物

复旦张江  
FUDAN-ZHANGJIANG

PROFEX 百潤

WINONA | 薇诺娜

SIGMA®