

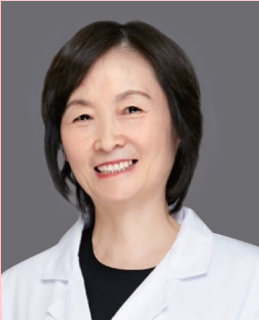
医学参考报

皮肤病与性病学专刊

Dermatology and Venereology

第五期 NO.05

执行主编简介



孙青 教授

二级主任医师，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学组组长，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学组委员，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学组副组长。从事皮肤病病理诊断及银屑病研究。

复杂脉管疾病的多学科联合诊疗

四川大学华西医院 蒋献

脉管疾病包括脉管肿瘤和脉管畸形，后者又包括单纯性脉管畸形、混合性脉管畸形及脉管畸形合并其他病变。脉管肿瘤和脉管畸形的诊断易被非专科医生混淆，同时，对于复杂的脉管疾病，包括交界性或恶性脉管肿瘤、混合性脉管畸形和脉管畸形合并其他病变的诊疗相当具有挑战性。这类疾病少见或罕见，临床医生关注度低，诊断准确性低；不规范、不及时的治疗导致患者病情加重，出现不能逆转的并发症，严重影响患者的生命健康和生活质量。如何提高复杂性脉管疾病的诊疗水平，是一个亟待攻克临床难点。

对于这类复杂的脉管疾病，尤其是脉管畸形，患者通常合并多种类型脉管畸形，包括毛细血管畸形、静脉畸形、动静脉畸形、淋巴管畸形或动静脉瘘，不同脉管畸形的治疗方式存在差异，因此准确地诊断和评估非常重要。除了专业的问诊和查体外，影像学手段至关重要，包括多普勒超声、增强磁共振成像、血管三维重建、血管造影等，此外，血液学评估也必不可少。在治疗方面，受累的深度、广度、不同的器官/组织受累，常需要不同学科间多次密切交叉配合，包括整形外科、介入科、皮肤科、儿科、肿瘤科、血液科等相关亚专业的专科医生之间的协作。

多学科团队（multidisciplinary team, MDT）对复杂疾病的诊疗具有重要意义。MDT中多个相关学科的专家针对某种疾病进行临床讨论，从而提出综合意见，再对疾病的治疗和随访进行合理、科学合作，能够有效地整合医疗资源，充分发挥各学科医务人员的优势，提高疾病诊疗的效果，实现治疗效果的最大化。目前，以恶性肿瘤综合治疗为代表的MDT发展迅速，而在复杂性脉管疾病中的应用则处于起步阶段。

为了充分发挥多学科优势、整合医疗资源、提高疑难疾病诊疗水平，我们自2017年起，在国内率先成立了脉管性疾病MDT，组建了皮肤科、儿科、整形外科、介入科、神经外科、眼科、超声科、影像科等相关亚专业的专家团队，并以脉管性

专家介绍

四川大学华西医院皮肤科主任，主任医师，博士研究生导师，四川省学术和技术带头人，四川省天府万人计划“天府名医”称号。

兼任中华医学会皮肤科分会第十五届委员会委员，中国医师协会皮肤科医师分会第六届委员会常务委员，中国研究型医院学会皮肤科专业委员会副主任委员，四川省医师协会皮肤科医师分会会长，四川省医学会皮肤分会副主任委员，四川省医学会激光学组组长。

作为课题负责人承担了国家自然科学基金、教育部留学人员科研基金及省部级多项科研项目。发表SCI收录期刊论文70余篇。培养博士研究生、硕士研究生50余名。

蒋献 教授

疾病MDT为中心，开展疾病相关基础和临床研究工作。迄今为止，团队已会诊250例复杂性脉管肿瘤和脉管畸形患者，治疗方案包括：整形手术、介入治疗、血管硬化治疗、口服西罗莫司、激光和光动力治疗等。通过脉管疾病MDT，为患者提供了更便利的就医模式、更可达的医疗资源和更科学合理的治疗。通过对患者进行长期的随访，更有利于进行疾病的长期管理和对治疗方案的有效性、安全性进行评估，进而不断优化治疗方案、提高疾病诊疗水平。同时，依托临床数据库和生物样本库，开展了鲜红斑痣的发病机制、临床病理、治疗评估等研究，更加全面和深入理解疾病。脉管疾病MDT的建立，对疾病的诊疗起到了巨大的推动作用。

银屑病患者肠道菌群分类及功能失调

【据《Br J Dermatol》2022年5月报道】题：银屑病患者肠道菌群分类及功能失调（丹麦哥本哈根大学医学院皮肤科作者Tanja Todberg等）

肠道菌群通过营养消化、肠道屏障保护及与免疫系统的相互作用等多种功能来促进人类健

康。其中肠道菌群参与免疫系统的成熟与稳态，二者的联系仍待深入研究。小鼠实验显示，肠道菌群通过增强Th17反应促进银屑病样皮肤炎症。在人类中，低麸质饮食可以诱导肠道菌群发生变化，并选择性抑制炎症活动，而西方饮食促

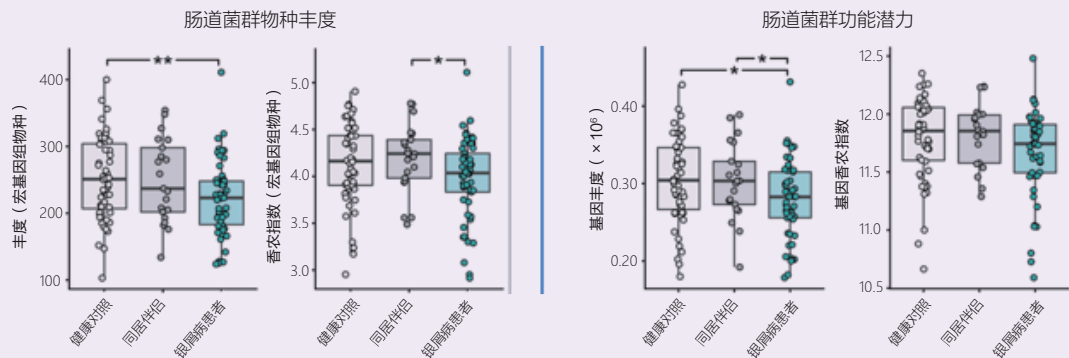


图1 银屑病患者肠道菌群物种丰度及功能潜力降低

下转第2版

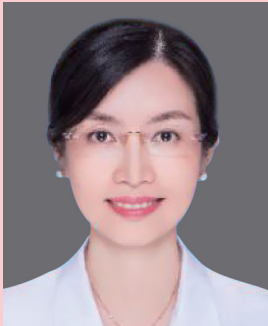
导 读

- 微针技术在银屑病治疗中的研究进展 **2版**
- 葶样肉芽肿累及头颈部的临床预后意义 **3版**
- 皮炎患者接种COVID-19疫苗后的疾病复发情况 **4版**
- 黏膜类天疱疮的生物治疗结果 **5版**
- 口服维生素D后行蓝光光动力治疗显著改善面部光化性角化病 **6版**
- 口服罗氟司特显著改善化脓性汗腺炎 **7版**
- 一切为了患者的诉求 **8版**

微针技术在银屑病治疗中的研究进展

华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤科 陶娟

专家简介



陶娟 教授

主任医师、博士研究生导师，教育部长江学者。华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤科主任，皮肤修复与诊治技术湖北省工程研究中心主任。目前担任中国医师协会皮肤科医师分会副会长、中华医学会皮肤性病学分会委员、中国女医师协会皮肤病专委会副主任委员、全国卫企管理协会护肤技术发展分会副会长、湖北省医学会皮肤科分会候任主任委员。

主要从事重症皮肤病免疫机制和临床转化研究，主持国家自然科学基金包括重点项目等7项，获国之名医、全国优秀科技工作者、中华医学会皮肤性病学分会年度学术奖、湖北省科技进步一等奖（排名第1）。副主编或参编6部人卫和科学出版社的教材。

银屑病是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病，许多患者都需要终身治疗，治疗方式的安全性对长期疾病管理显得尤为重要。银屑病皮损处的局

部给药有利于提高疗效，并减少全身的不良反应，但外用药物往往难以透过皮肤屏障，常用局部制剂（软膏、乳膏和凝胶等）渗透性较差，药物吸收

率低。因此，开发能够有效克服角质层屏障的新型无创/微创经皮给药技术具有重要临床意义。

微针是一种呈针状的微米级精细结构，其针体长度一般不超过2 mm，与常规的注射针头相比，微针一般仅穿透表皮，药物借助微针在皮肤中形成微孔道直接进入体内，这一过程产生的创伤极小，几乎不损伤神经与血管。近年来，可溶性微针因其制备工艺简单、生产成本低、生物相容性好、使用方便及出色的药物控释能力而受到广泛关注。微针扎入皮肤后，针体在皮肤组织间液的作用下溶解，封装其中的药物随之释放，并且使用完毕后无有害物质残留，也没有尖锐的针头废物，患者依从性较高，有望成为长期治疗的最佳选择之一。

目前已有一些微针经皮递

送银屑病治疗药物的相关研究，主要包括传统系统治疗药物、生物制剂和外用药物。甲氨蝶呤（MTX）是银屑病治疗中多国指南推荐的一线系统治疗药物，但长期系统性应用MTX可能导致的各种不良反应限制其临床应用。载MTX的可溶性微针贴片可抑制咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损形成，且疗效优于等剂量口服给药，因而可有效减少所需的药量及系统性不良反应。肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）抑制剂是首批用于银屑病治疗的生物制剂，但系统性使用需要相对较高的剂量才能在皮肤中达到局部有效的药物浓度，可能导致不良反应增加。载抗TNF- α 抗体的可溶性微针贴片可有效抑制银屑病小鼠模型的皮损表皮增生及白细胞介素-1 β 的表达。卡泊三醇-倍他米松软膏是临床上较为常用的银屑病外用药物，但存在药物

吸收效率低、起效缓慢等不足。一项评估透明质酸微针贴片促进外用药物透皮吸收对银屑病斑块治疗效果的临床试验纳入了10例对局部卡泊三醇-倍他米松软膏治疗效果不佳的银屑病患者，每晚在皮损处外涂软膏后再将微针扎入，经过1周的治疗，患者的病情明显得到缓解，其中2例患者的银屑病皮损完全消退。

虽然目前利用微针技术治疗银屑病的研究数量还较少，但这些研究的结果为银屑病新型治疗方法的探索提供了新的思路，尤其是载药可溶性微针已经凸显出使用方便、生物相容性好、载药量可控、便于加工、无医疗废物等优势。但是，微针透皮递送药物可能引起吸收、代谢及作用途径发生变化，仍需要体内效应、治疗机制及人体临床观察等大量相关研究的补充。

上接第1版

进Th17诱导的银屑病样皮炎。因此，肠道菌群可能在免疫介导的疾病如银屑病中发挥作用。目前越来越多的证据支持自身免疫性疾病患者肠道菌群发生改变，但这些研究大多数基于16s rRNA基因标记分析，难以提供微生物群落的功能信息。

本研究旨在研究与健康对照者相比，银屑病患者肠道菌群的组成和功能是否发生改变，家庭条件和生活方式是否影响银屑病患者肠道菌群的组成与功能，以及季节对肠道菌群的影响。

本研究采用病例对照设计，收集了2019年2月至2020年9月来自作者门诊的53例未

经系统治疗的斑块型银屑病患者，52名年龄、性别和BMI匹配的健康对照者及21名银屑病患者健康同居伴侣的共126份粪便样本。选取其中18例银屑病患者和19名健康对照的亚人群进行纵向研究，在9~12个月内，每2~3个月提供一次粪便样本，最终每人收集4~6份样本。从样本中提取DNA，采用鸟枪法宏基因组测序对肠道微生物群分析。

研究结果显示，银屑病患者表现出独特的肠道微生物谱。银屑病患者肠道菌群的宏基因组物种（MGS）丰度（ $P=0.007$ ）和群落组成（ $P=0.01$ ）较健康对照均下降，MGS多样性（香农指数）低于其同居伴

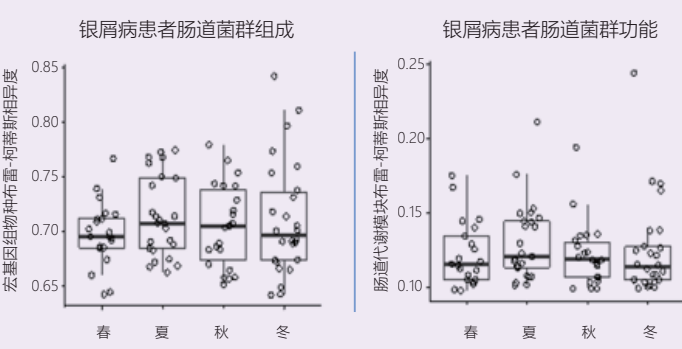


图2 银屑病患者肠道菌群组成及功能未随季节发生改变

侣（ $P=0.04$ ）。银屑病患者肠道微生物群功能潜力较健康对照（ $P=0.01$ ）及同居伴侣（ $P=0.05$ ）均降低（图1）。未观察到吸烟或运动对肠道微生物群的分类或功能潜力的影响。此外，银屑病的严重程度可能与微生物组成有关，尽管

差异无统计学意义，但严重银屑病患者倾向于表现出更低的MGS丰度（ $P=0.08$ ），而放线菌门（ $q=0.059$ ）、广链菌门（ $q=0.059$ ）和甲烷杆菌科（ $q=0.092$ ）在疾病更严重的患者中显著增加。纵向研究显示，健康对照者与银屑病患者的肠

道菌群组成及功能未随季节发生改变（图2）。

以上结果表明，银屑病患者和健康对照者之间肠道菌群的组成和功能存在差异，支持了肠道菌群和银屑病之间的联系。本研究采用鸟枪法测序，提供了一些功能数据如丁酸盐产生潜力下降，而丁酸是一种短链脂肪酸，通过影响Treg细胞，调节Th17反应发挥免疫抑制作用。但该方法仍局限于细菌DNA，不包括病毒或真菌的宏基因组测序分析。这些发现需要在更大规模的研究中得到验证，肠道菌群和银屑病之间的潜在因果关系仍需进一步证明。

（山东大学齐鲁医院 甄云月 编译 孙青 审核）

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
马文宇 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
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

蕈样肉芽肿累及头颈部的临床预后意义

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 6 月报道】题：蕈样肉芽肿累及头颈部的临床预后意义：一项回顾性队列研究（韩国蔚山大学医学院峨山医学中心皮肤科作者 Joon Min Jung 等）

蕈样肉芽肿（MF）是最常见的皮肤淋巴瘤，占有非霍奇金淋巴瘤的 3.9%。根据世界卫生组织分类，嗜毛囊性 MF、佩吉特网状细胞增生病和肉芽肿性皮肤松弛症被认为是 MF 的不同变异型。典型的 MF 病变位于非阳光照射区域，呈泳衣状分布，但任何部位都可能受累。据报道，大约 70% 的 MF 患者有头颈部的皮肤或皮肤外受累，但 MF 累及头颈部的研究数据有限，头颈部受累的临床预测意义尚未明确。因此，在该研究中，作者比较了头颈部皮肤受累与否 MF 患者的临床预后特征。

研究纳入了 124 例 MF 患者，其中 39 例累及头颈部（A 组），85 例未累及头颈部（B 组）。A 组 41%（16/39）的患者进行了头颈部皮肤活检。

临床特征方面：A 组 MF 患者平均年龄（48.9 岁）明显高于 B 组（38.8 岁）。嗜毛囊性 MF 患者占 A 组总人数的 28.2%（11/39），而 B 组中仅有 10.6%（9/85）。与 B 组相比，A 组处于 T1 期的患者少，而处于 T2 至 T4 期的患者较多。另外，A 组患者淋巴结受累率和晚期（IIB–IVB 期）比例显著高于 B 组。A 组患者出现血清 LDH 升高和克隆 TCR 重排的概率明显高于 B 组。

临床治疗过程中，A 组比 B 组患者更频繁使用甲氨蝶呤或维甲酸治疗。A 组的患者接受化疗和放疗的比例也较高。A 组患者的进展率明显高于 B 组患者。在随访

时发现，A 组患者中淋巴结浸润、骨髓受累的比例和 MF 大细胞转化率明显高于 B 组。

生存分析显示，整个队列的中位随访期和 10 年生存率分别为 60 个月和 81.6%。A 组和 B 组 10 年生存率分别为 53.4% 和 94.6%。A 组的总生存期和无进展生存期均显著低于 B 组。多变量分析表明，第四期与较差的总生存期和无进展生存期独立相关。头颈部受累是无进展生存期恶化相关的独立因素，但与总生存期无关。分期匹配结果表明，在 T2 期和早期（IA–IIA 期）患者中，A 组的总生存期和无进展生存期均明显低于 B 组。

排除嗜毛囊性 MF 后的亚组分析显示，A 组的 T2–T4 期比例明显多于 B 组。A 组淋巴结受累率、MF 进展率、病程中淋巴结浸润比例、大细胞转化率均明显高于 B 组。关于预后，A 组的总生存期和无进展生存期均显著差于 B 组。

在该研究中，大约 30% 的 MF 患者在诊断时有头部和颈部的皮肤表现，这表明 MF 最初累及头部和颈部并不罕见。MF 的头颈部受累与诊断时的高龄、嗜毛囊性、大细胞转化、淋巴结受累、晚期 T 分期及血清 LDH 水平升高有关，这些均是已经公认的 MF 患者预后不良指标。头颈部受累的预后意义在疾病早期中尤其重要，但对非常早期的 T1 期的影响并不明显。头颈部 MF 患者的预后较差，应对这些患者进行积极的分期检查，采用多学科方法评估淋巴结和内脏受累情况，并进行更密切的随访。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 黄珊 编译 孙青 审核）

Hypericin 光动力治疗早期皮肤 T 细胞淋巴瘤（蕈样肉芽肿）的有效性和安全性

【据《JAMA Dermatology》2022 年 7 月报道】题：Hypericin 光动力治疗早期皮肤 T 细胞淋巴瘤（蕈样肉芽肿）的有效性和安全性：一项Ⅲ期随机临床试验（美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院皮肤科作者 Ellen J. Kim 等）

蕈样肉芽肿 / 皮肤 T 细胞淋巴瘤（MF/CTCL）是一种罕见的起源于皮肤归巢 T 细胞的非霍奇金淋巴瘤。早期 MF/CTCL 的主要治疗手段是皮肤定向 / 局部治疗如外用药物、局部放疗和光疗。目前，皮肤定向 / 局部治疗的应用受限于其毒性作用和较差的药物渗透性。MF/CTCL 的病程呈慢性进行性，药物的短期耐受性和长期安全性是需要考虑的重要因素。

Hypericin 是一种存在于天然植物中、由可见光激活的抗肿瘤药物。活化的 Hypericin 可通过产生活性氧，激活半胱氨酸蛋白酶级联信号通路损伤线粒体功能，从而诱导肿瘤细胞凋亡。一项人工合成 Hypericin 联合光动力疗法（PDT）的Ⅱ期临床试验显示，Hypericin PDT 可显著减少早期 MF/CTCL 患者的皮损数量，患者具有良好耐受性。该研究为一项安慰剂对照随机临床试验，作者评估了 Hypericin PDT 治疗早期 MF/CTCL 的疗效和安全性。

该研究为 2015 年 12 月至 2020 年 11 月在美国 39 家医疗中心进行的一项多中心、安慰剂对照、双盲、Ⅲ期随机临床试验，纳入 169 例早期（I A–II A）MF/CTCL 的成年患者。该试验共 3 个治疗周期，每个周期持续 8 周，包括 6 周治疗期（光动力治疗每周 2 次）和 2 周休息期。第 1 周期中，患者以 2：1 随机分组进行 Hypericin 或安慰剂光动力治疗；第 2 周期和第 3 周期（可选）中，所有患者均接受 Hypericin PDT 治疗。研究的主要终点为 Hypericin PDT 第 1 周期治疗后的疾病缓解率（ILRR），定义为第 1 周期结束时（第 8 周）的病变严重指数综合评价（mCAILS）得分改善 50% 及以上。mCAILS 得分从红斑、鳞屑、厚度和面积 4 方面评估。当 mCAILS 得分为 0 时，定义为临床完全缓解（CCR）。次要终点为第 2、3 周期治疗后的缓解率。

结果显示（图 1），第 1 周期治疗结束后，Hypericin PDT 治疗比安慰剂更有效

表 1 治疗周期不良反应发生情况

不良反应	第 1 周期		数量（%）		总数
	Hypericin 组	安慰剂组	Hypericin 组	Hypericin 组	
总人数	116	50	155	110	166
≥1 种治疗相关不良反应*	56（48.3）	27（54.0）	66（42.6）	49（44.5）	116（69.9）
所有皮肤/皮下组织相关疾病 ^a	19（16.4）	5（10.0）	21（13.5）	19（17.3）	53（31.9）
瘙痒 ^a	6（5.2）	2（4.0）	2（1.3）	5（4.5）	14（8.4）
上呼吸道感染	8（6.9）	4（8.0）	2（1.3）	2（1.8）	16（9.6）
上呼吸道感染病毒感染	4（3.4）	0	4（2.6）	4（3.6）	11（6.6）
涂抹部位疼痛 ^a	8（6.9）	2（4.0）	5（3.2）	6（5.5）	17（10.2）
涂抹部位瘙痒 ^a	5（4.3）	1（2.0）	5（3.2）	0	9（5.4）
乏力	3（2.6）	1（2.0）	3（1.9）	2（1.8）	9（5.4）
头痛	5（4.3）	3（6.0）	5（3.2）	2（1.8）	13（7.8）

*为首次给药后和最后一次随访后 1 个月内出现的新发不良反应或原有疾病恶化。大多数不良反应轻微，无需干预，且干扰继续治疗。研究期间与治疗相关不良反应的停药率为 1.2%

^a常见不良反应

（ILRR 16% vs 4%， $P=0.04$ ）。相较于第 1 周期 Hypericin PDT 治疗患者，第 2、3 周期 Hypericin PDT 治疗后的 ILRR 分别增至 40%（ $P<0.001$ ）和 49%（ $P<0.001$ ）。患者的年龄、性别、种族、疾病分期与疗效均无显著统计学差异。

值得注意的是，3 个周期中均观察到达到 CCR 的患者（第 1 周期 2 例、第 2 周期 7 例、第 3 周期 6 例）。在前 2 个治疗周期中达到 CCR 的 9 例患者中，中位年龄为 56（20 ~ 79）岁；6 例（67%）女性；1 例亚裔，4 例黑种人，3 例白种人；MF/CTCL IA 期 7 例、IB 期 2 例。第 2 周期 Hypericin PDT 治疗的临床完全缓解率显著高于第 1 周期 Hypericin PDT 治疗患者（95%CI 2.0 ~ 11.5， $P=0.03$ ）。

所有治疗周期的不良事件（AE）的总体发生率为 70%（116/166）（表 1），

Hypericin 组和安慰剂组的发生率相当。然而，第 1 周期中 Hypericin 组出现治疗部位相关不良事件的发生率略高于安慰剂组，包括皮肤刺激反应（16.4% vs 10.0%）、瘙痒（5.2% vs 4.0%）和治疗部位疼痛 / 刺激（6.9% vs 4.0%）。所有患者均未出现严重的药物相关不良事件。此外，对 29 例患者进行 Hypericin 血药浓度测定，分别在 29 例患者第 3 周期的最后 4 次治疗结束后 24 h 时进行血样采集，均未在血液检测到 Hypericin，提示 Hypericin 的安全性良好。

综上所述，该项随机对照研究表明，Hypericin PDT 可有效治疗早期 MF/CTCL，并具有良好的药物安全性。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 宋智敏 编译 孙青 审核）

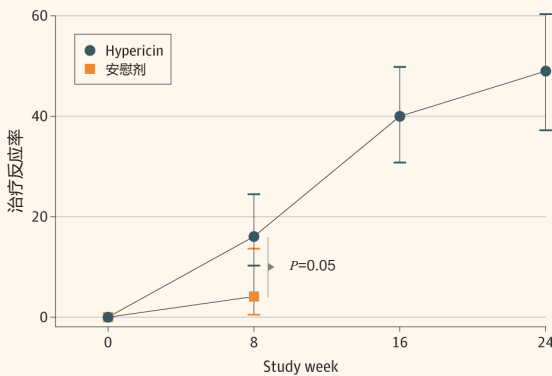


图 1 Hypericin PDT 的临床治疗反应

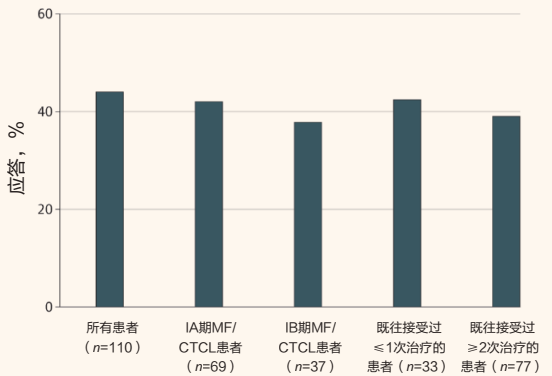


图 2 不同疾病分期和治疗周期的临床治疗反应

皮肤炎患者接种 COVID-19 疫苗后的疾病复发情况

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 7 月报道】题：皮肤炎患者接种 COVID-19 疫苗后的疾病复发情况（美国马萨诸塞州哈佛医学院 作者 Catherina X Pan 等）

自 2020 年 12 月 以 来， 接 种 COVID-19 疫苗已成为预防重症 SARS CoV-2 的有效手段。由于疾病重症率增加，美国风湿病学会建议系统性自身免疫性风湿病患者接种 COVID-19 疫苗。尽管接种疫苗有助于预防 COVID-19，但接种疫苗可能导致的疾病复发让人们十分担忧。

皮肤炎（DM）是一种皮肤、肌肉骨骼受累的系统性炎症性疾病，通常需要免疫抑制和（或）免疫调节治疗。过去并不认为接种疫苗是 DM 的重要诱因，疫苗接种后 DM 发病或复

发仅在单一病例报告和患者调查中发现。该研究中作者统计了 DM 患者接种 COVID-19 疫苗后的复发率和严重程度。

作者通过马萨诸塞州布里格姆（MGB）研究病例数据登记系统统计了从 2020 年 12 月至 2021 年 12 月期间接种 ≥ 1 剂 COVID-19 疫苗的 DM 患者，将接种 COVID-19 疫苗或加强针后 30 天内出现新的或更严重的 DM 症状定义为疫苗接种后疾病的复发。使用双侧 Welch 独立样本 *t* 检验和 Fisher 精确检验进行统计学分析，*P* < 0.05 代表有统计学意义。在纳入统计的 424 例 DM 患者中，7.9% 的患者在接种 COVID-19 疫苗后出现了 DM 症状的反复，2.3% 的患者出现病情加重，需要

重新开始治疗或加用新的药物。复发与未复发患者相比，人口学特征或接种的疫苗种类没有统计学差异。最常见的症状是皮疹（74.0%，*n*=17）、肌无力（26.1%，*n*=6）和肌肉疼痛（21.7%，*n*=5）。重新开始治疗或加用新药物的 DM 患者主要是系统应用皮质类固醇（42.9%，*n*=3）和甲氨蝶呤（28.6%，*n*=2）。疾病复发后的症状缓解时间平均为 122 天（标准差 =92.5）。这项大样本的队列研究表明，接种 COVID-19 疫苗后的复发率（7.9%）略低于之前对 66 例 DM 患者复发率的一项调查（9.1%）。皮肤病的复发非常常见，因此对接种疫苗后 DM 复发患者的皮肤疾病评估十分重要。大多数复发的患者症状较轻；70.8% 的复发患者不需要改变治疗

方案。

该研究的不足包括其回顾性、不够完整的病史记录及无法评估疫苗接种和疾病复发之间的因果关系。值得注意的是，在复发的患者中，5 例患者（20.8%）在接种疫苗前三个月内因其他原因（如医保政策）更换了药物，这表明继发于疫苗接种的 DM 患者人数可能更少。作者的研究结果表明，在少数 DM 患者中，COVID-19 疫苗接种与疾病的轻微复发有关，这些证据支持对 DM 患者进行疫苗接种工作。同时也需要进行更多的研究，以确定在接种疫苗后产生不良反应风险更高的患者群体。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 杨振贤 编译
孙青 审核）

不同剂量利妥昔单抗治疗重症天疱疮的临床观察

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 6 月报道】题：不同剂量利妥昔单抗治疗重症天疱疮的临床观察：一项单中心前瞻性队列研究（南方医科大学皮肤病医院 作者 Jiao Zhang 等）

利妥昔单抗（RTX）被推荐作为天疱疮（一种自身免疫性黏膜皮肤病）的一线治疗。RTX 治疗天疱疮的常规方案包括在第 1 天和第 15 天静脉注射（IV）RTX 1 000 mg，或每周静脉注射 RTX 375 mg/ m²，共 4 次，同时一些小样本研究提出了在第 1 天和第 15 天使用 RTX 500 mg IV 的低剂量方案。然而，关于 RTX 治疗天疱疮的用药剂量和给

药间隔仍然缺乏共识。

作者进行了一项在中国临床试验中心（ChiCTR2100042025）注册的单中心前瞻性、非随机、开放队列研究。诊断为重症天疱疮的患者（天疱疮疾病活动指数，PDAI ≥ 25）按 1：1：1 的比例分配到三个平行治疗组：皮质类固醇（CS）联合 RTX（第 1 天和第 15 天静脉注射 1 000 mg，在 6 ~ 9 个月后静脉注射 500 mg [RTX 组]）、CS 联合低剂量 RTX[第 1 天和第 15 天静脉注射 500 mg，在 6 ~ 9 个月后静脉注射 500 mg（LRTX 组）]或 CS 联合免疫抑制剂 [包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨

蝶呤（NRTX 组）]（表 1）。

35 例患者治疗 12 个月后进行分析。表 1 总结了基线人口统计数据 and 患者结局。三组患者早期疾病控制时间（TDC）的差异均无统计学意义（*P*=0.159）（图 1A）。在第 12 个月，RTX/LRTX 组的所

有患者实现完全缓解（CR），与之相比，NRTX 组只有 41.7% 的患者实现完全缓解（图 1B）。在 12 个月的随访中，所有患者的每日泼尼松龙剂量均较基线水平稳步减少（图 1C）。RTX 组和 LRTX 组之间的类固醇剂量的变化差异无统计

表 1 3 组患者的基线特征及预后

	RTX 组 (<i>n</i> =10)	LRTX 组 (<i>n</i> =13)	NRTX 组 (<i>n</i> =12)	<i>P</i> 值
性别				
男, <i>n</i> (%)	7 (70)	6 (46)	6 (50)	0.531
女, <i>n</i> (%)	3 (30)	7 (54)	6 (50)	
年龄, 平均值 ± SD (岁)	42 ± 11	52 ± 15	55 ± 11	0.059
体重, 平均值 ± SD (kg)	66 ± 10	59 ± 13	56 ± 10	0.112
诊断				
寻常型天疱疮	9	11	11	1.000
落叶型天疱疮	1	2	1	
新诊断 / 复发	3/7	6/7	7/5	0.307
之前治疗方式				
只用 CS	4	10	8	0.228
CS 联合 CTX 或 AZA 或 MTX 或 MMF 或 CyA	6	3	4	
基线病程中位数 (范围) (月)	17 (3 ~ 42)	6 (2 ~ 108)	6 (1 ~ 30)	0.075
基线 PDAI 评分	78 ± 47	68 ± 26	77 ± 39	0.795
基线时泼尼松龙剂量平均值 ± SD (mg)	66 ± 27	57 ± 15	67 ± 23	0.422
早期终点, TDC 中位数 (IQR) (天)	23 (17 ~ 32)	10 (6 ~ 21)	15 (8 ~ 24)	0.159
晚期终点, CR 患者数量	10	13	5	0.003
达到 CR 的时间中位数 (IQR) (天)	198 (153 ~ 257)	161 (149 ~ 195)	245 (267 ~ 343)	0.001
疾病复发患者数量	0	1	6	0.004
累积糖皮质激素剂量平均值 ± SD (mg)	6769 ± 2968	6167 ± 1523	10554 ± 2782	0.001
B 细胞耗竭时间	2 周内	2 周内	—	—

注释:PDAI,天疱疮疾病面积指数;TDC,疾病控制时间(定义为新病灶停止形成、已有病灶开始愈合、皮质激素开始逐渐减少的时间);CR,完全缓解(仍然接受泼尼松龙或等效剂量≤10 mg/d);疾病复发,定义为患者在1个月内出现3个或3个以上的新病灶,且疾病得到控制后1周内未自行愈合,CS,糖皮质激素;CTX,环磷酰胺;AZA,硫唑嘌呤;MTX,甲氨蝶呤;MMF,霉酚酸酯;CyA,环孢素A

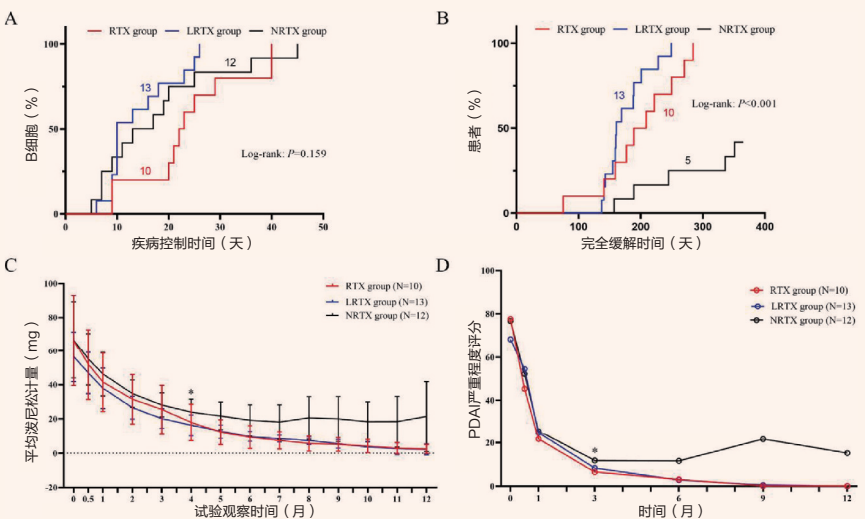


图 1 A. 实现疾病控制的时间 (TDC) (Log-rank 分析, *P*=0.159)。B. 完全缓解 (CR) 时间 (Log-rank 分析, *P* < 0.001)。C. 三个治疗组不同随访时间泼尼松龙的变化, *P* < 0.05 (RTX 治疗 4 个月后泼尼松龙剂量下降最显著)。D. 随访期间临床严重程度评分变化, *P* < 0.05 (3 组间 PDAI 总评分在第 3 个月出现显著差异)

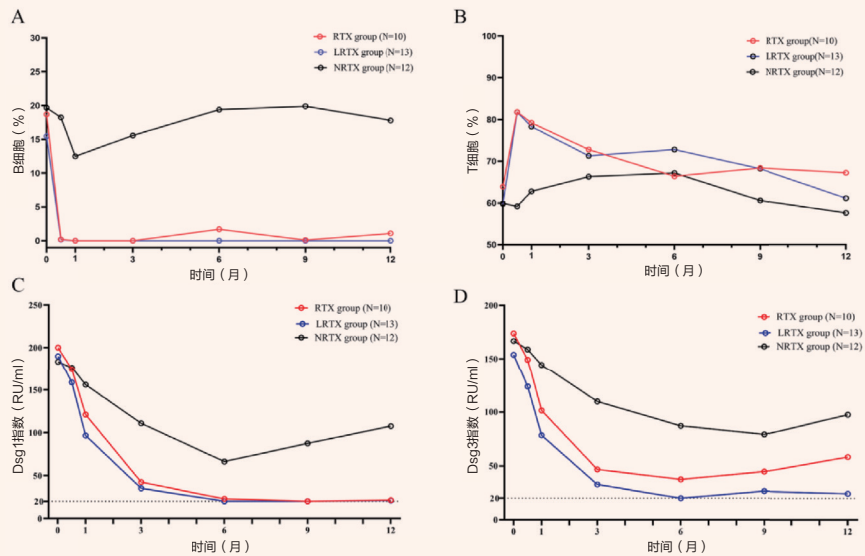


图 2 Mendeley 补充图

黏膜类天疱疮的生物治疗结果

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 7 月报道】题：黏膜类天疱疮的生物治疗结果：一项系统综述（加拿大多伦多大学医学院 作者 Yuliya Lytvyn, PhD 等）

黏膜类天疱疮（MMP）是一种罕见的自身免疫性疾病，表现为表皮下水疱和黏膜表面糜烂。MMP 主要累及口腔黏膜（85%）和结膜（65%），但也可累及皮肤（25% ~ 30%）、鼻（2% ~ 40%）、咽（20% ~ 40%）、食管（5% ~ 15%）、生殖器肛门（20%）和喉黏膜（5% ~ 10%）。严重的 MMP 可导致这些部位的溃疡、粘连和纤维化，进一步导致功能损害甚至残疾。

MMP 的发病机制目前尚未完全清楚，但与对基底膜抗原的自身免疫耐受性丧失及自身抗体的形成有关，包括针对 BP180、BP230、层粘连蛋

332、层粘连蛋白 6、 $\alpha 6\beta 4$ 整合素和 VII 型胶原的自身抗体。其诊断主要依据临床表现、免疫组织学检查、直接免疫荧光阳性结果（IgG、IgA 或 C3 在基底膜呈线性沉积）。

为阻止疾病进展、预防黏膜的慢性炎症和不可逆性瘢痕的形成，需要积极治疗 MMP。治疗方法的选择在很大程度上依据临床经验、MMP 病变的位置、疾病的严重程度和进展程度。通常依据受累部位将 MMP 患者分为仅累及口腔黏膜的低危患者和累及眼睛、呼吸道和肛门生殖器区域的高危患者。低危患者最初可单独使用局部或皮损内皮质类固醇激素治疗；但难治性患者可能需要口服皮质类固醇激素和（或）辅助免疫抑制治疗。高危患者需要更积极迅速地干预，通常治疗开始即需要口服大剂量皮质类

固醇激素并辅以免疫抑制剂。然而长期系统使用皮质类固醇激素或免疫抑制剂治疗可能会导致严重的不良反应。因此，不少专家学者正探索生物疗法作为替代或联合治疗，例如静脉注射免疫球蛋白（IVIG）和利妥昔单抗。本项系统综述的目的是全面总结 MMP 患者的生物治疗及其结果的报告。

本项研究共纳入 331 例 MMP 患者，包括使用静脉注射免疫球蛋白（154 例）、利妥昔单抗（112 例）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）抑制剂（7 例）和联合治疗（58 例）。IVIG 治疗组 61.7%（95/154）的患者在 26.0 个月内完全缓解，复发率为 22.7%（35/154），头痛是最常见的不良反应（8.4%，13/154）。利妥昔单抗治疗组 70.5%（79/112）的患者在 8.7 个月内完全缓解，复发率为 35.7%（40/112）。最常见的

不良反应是尿路感染（4.5%，5/112）、白细胞减少（2.7%，3/112）和严重感染引起的死亡（1.8%，2/112）。TNF- α 抑制剂治疗组 71.4%（5/7）的患者在 3.9 个月内完全缓解，无不良事件报告。

该项系统综述存在一些局限性。首先，纳入的研究包括病例报告（44.4%，28/63）、病例系列（25.4%，16/63；中位样本量为 6.5 例患者）、回顾性研究（25.4%，16/63）和小型前瞻性研究（4.8%，3/63）。研究结果存在潜在纳入研究导致的偏倚且收集的数据存在异质性，因此在不同 MMP 类型的治疗结果之间及给药方案或生物治疗周期之间很难进行比较。此外，只有 20.8%（69/331）的患者接受生物治疗作为单一疗法治疗。除生物治疗外，据报道 25.7%（85/331）的患者同时使用皮质类固醇激素，

25.1%（83/331）的患者使用除皮质类固醇激素外的其他免疫抑制剂治疗，15.1%（50/331）的患者使用抗生素。因此，结果的解释可能不仅仅归因于生物治疗作为单一疗法的使用，还可能因同时或先前使用其他药物而造成偏倚。最后，由于大多数研究并未报告不良事件，也限制了生物治疗的安全性评估。

尽管存在上述的局限性，但该系统综述是迄今为止对 MMP 生物治疗进行的最全面的总结。总之，该研究的数据表明，IVIG、利妥昔单抗和 TNF- α 抑制剂是对常规治疗无效或有显著不良反应的高危 MMP 患者的潜在有效的治疗选择。未来仍需更多的随机临床试验对 MMP 患者生物治疗的安全性和有效性得出结论。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 邵开心 编译 孙青 审核）

格列汀相关大疱性类天疱疮抗 BP180、BP230 的体液免疫应答特点

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 7 月报道】题：格列汀相关大疱性类天疱疮抗 BP180、BP230 的体液免疫应答特点：一项多中心研究（意大利 IDI-IRCCS 分子与细胞生物学实验室 作者 Adele Saleme 等）

大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid, BP）是一种自身免疫性大疱性疾病，好发于老年人，典型的临床表现为瘙痒、红斑、糜烂和紧张性水疱。患者体内存在抗基底膜带半桥粒结构蛋白 BP180 和 BP230 的自身抗体。BP 的诊断主要依靠临床表现以及直接免疫荧光发现基底膜带 IgG 和（或）C3 的沉积。此外，针对 BP180 非胶原编码区 16A（NC16A）及 BP230 的 N 端、C 端区域的间接免疫荧光检查和酶联免疫吸附试验（ELISA）亦具有诊断意义。包括药物在内的多种因素可以诱发 BP。二肽基肽酶 4 抑制剂（DPP-4i）是一种降糖药物，也被称为格列汀，近年的一些研究证实格列汀与 BP 的发生之间存在关联。日本的一些研究报道了格列汀相关大疱性类天疱疮（gliptin-associated bullous pemphigoid, GABP）特有的临床特征，即临床表现为以非炎症表型（non-inflammatory phenotype, NIP）为主。而在大多数欧洲研究中，没有发现 GABP 和特发性 BP（idiopathic bullous pemphigoid, IBP）之间的重大临床差异。本研究旨在描述 GABP 患者的临床及免疫学特征，以深入了解这种新发现的药物诱导 BP 的病理生理学特点。

在本研究中，前瞻性纳入了 2013—2020 年就诊的来自 9 个意大利皮肤科的 74 例 GABP 患者，同时回顾性收集 44 例 IBP 患者信息。评估患者临床表型为炎症（IP）或非炎症（NIP），并通过 ELISA 和免疫印迹法（IB）检测患者的免疫学特征，对结果采用 Fisher 精确概率检验和 t 检验进行比较。

研究发现，从开始应用格列汀至诊断 BP 之间的潜伏期为 1 ~ 53 个月，平均值为 9.5 个月（IP 为 8.5 个月，NIP 为 12.9 个月）。其中应用利格列汀的患者发生 BP 的风险升高（41/73，56%）。GABP 患者中大多数（41/70，59%）为 IP，

但与 IBP 患者相比，NIP 的比例明显升高 [分别为 2/22（9%）和 29/70（41%）， $P=0.002$]。DPP-4i-BP 较 IBP 患者的外周血、皮损内嗜酸性粒细胞平均数量降低，但无统计学意义。NIP 较 IP 患者的皮损内嗜酸性粒细胞平均数量降低，但无统计学意义。NIP 患者的外周血嗜酸性粒细胞计数低于 IP 患者，差异有统计学意义（295.6 细胞/ μl vs 907.1 细胞/ μl ， $P=0.035$ ）。与 IBP 患者相比，GABP 患者体内 IgG、IgE、IgA 介导地对 BP180 和 BP230 的免疫应答反应均降低。其中，IP 患者抗 BP180、BP230 的 IgG、IgE 滴度均高于 NIP 患者，而 IgA 的滴度在二者中无显著差异。作者还发现 GABP 患者有靶向 BP180 多个表位（如 E-1080 和 E-1331）的 IgG 抗体。在 GABP 患者中，抗 BP180、BP230 抗体均为阴性的比例较 IBP 患者显著升高（分别为 37% 和 5%， $P=0.0001$ ），而双阴性患者中 E-1080（57%）和 E-1331（38%）的 ELISA 检测可为阳性。

该研究是迄今为止纳入最多 GABP 患者的研究。研究中观察到意大利 GABP 患者中 IP 占大多数，这与日本学者之前的研究结果相反，可能说明种族背景在 GABP 表型的决定中发挥作用。该研究发现在 GABP 合并 IP 及 IBP 的患者中，外周血嗜酸性粒细胞的数量是相似的，而在 NIP 患者中则下降。GABP 与 IBP、NIP 与 IP 患者皮肤浸润嗜酸性粒细胞数量无显著差异。作者推测，格列汀通过抑制 DPP-4 增强 Eotaxin-1 的活性，诱导嗜酸性粒细胞在皮肤浸润，促进水疱形成。DPP-4 是一种细胞表面的纤溶酶原受体，DPP-4i 还可能会抑制纤溶酶对 BP180 的裂解，从而诱导新表位的暴露。该研究发现 GABP 患者中双阴性患者的比例显著增加。由于这一特点，商业化 ELISA 试剂盒在这部分患者中的诊断率降低。而靶向 NC16A 以外的 BP180 抗原表位可能为进一步研究 GABP 的发病机制及改进诊断方法提供思路。

（山东大学齐鲁医院 孙洋 编译 孙青 审核）

上接第 4 版

学意义（ $P=0.181$ ）。RTX 组与 LRTX 组的泼尼松龙平均总用量（ $P=0.376$ ）、PDAI 评分降低（ $P=0.879$ ）（图 1D）、复发率（ $P=1.000$ ）的差异均无统计学意义。RTX 和 LRTX 组外周血 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、抗桥粒芯蛋白 -1（Dsg1）和 Dsg3 水平的变化相似（图 2）。此外，RTX 在所有 23 例患者中耐受良好，没有发生严重不良事件。

Kanwar A J 等在 22 例天疱疮患者中使用高剂量和低剂量利妥昔单抗治疗的一项随机、比较、观察者 - 盲法研究（ $2 \times 500 \text{ mg RTX vs } 2 \times 1000 \text{ mg}$ ）中证实了这项研究结果，其中早期和晚期临床终点差异无统计学意义。基于 Ritux 3 临

床试验，推荐 RTX 维持治疗 6 个月。在这项的研究中，接受 RTX 联合治疗的患者在 12 个月没有复发，表明 RTX 的第 3 次干预维持了 B 细胞的耗竭，并有助于实现持续性缓解。

综上所述，与 NRTX 组相比，低剂量 RTX（第 1 天和第 15 天静脉注射 500 mg，在 6 ~ 9 个月后静脉注射 500 mg）对重症天疱疮的疗效与高剂量 RTX 组相当，可缩短达到 CR 的时间，加快泼尼松龙减量，减少糖皮质激素累积量。研究的局限性包括非随机化、患者数量有限和随访时间短。计划进行更大样本量和更长的随访时间的进一步研究。

（山东大学齐鲁医院 栾雪玉 编译 孙青 审核）

口服维生素 D 后行蓝光光动力治疗显著改善面部光化性角化病

【据《J Am Acad Dermatol》2022 年 7 月报道】题：口服维生素 D 后行蓝光光动力治疗显著改善面部光化性角化病：一项干预性队列对照试验（美国俄亥俄州克利夫兰市皮肤科作者 Taylor A. Bullock 等）

对于多发性光化性角化病（AKs），与冷冻疗法和局部应用 5- 氟尿嘧啶相比，光动力治疗（PDT）具有病变清除率高、治疗时间短及恢复时间相对较快的优点。在临床前研究中发现 VD3 增加了线粒体中原卟啉 IX（PpIX）的产生，从而增强皮肤癌小鼠模型中 PDT 介导的癌细胞杀伤。巴西的一项临床试验表明 PDT 前局部应用卡泊三醇可提高 AK 病灶清除率。在美国外用卡泊三醇仅被批准用于银屑病，而非皮肤癌或癌前病变，作为卡泊三醇的替代品，该临床试验评估了口服 VD3 是

否可作为新型辅助剂提高蓝光 PDT 治疗 AK 的疗效。

研究人群为年龄≥ 18 岁的男性和未妊娠的女性，面部或头皮有 ≥ 10 个 1 级或 2 级 AK 皮损。研究分为对照组（第 1 组）和干预组（第 2 组），测定两组 AK 皮损数量和血清 25- 羟维生素 D3 水平。第 1 组 29 例患者

AK 皮损进行预处理后，将 20% 的 ALA 溶液用于整个面部和（或）头皮 15 分钟，然后行蓝光照射（10 mW/cm²）30 分钟。第 2 组 29 例患者在接受 PDT 治疗前口服 VD3（每天 10 000 U，如患者血清 25OH-D3 水平正常则连续口服 5 天，如血清 25OH-D3 < 31 ng/dl 则连续口服 14 天）。两组

患者根据 25OH-D3 基线水平 1：1 比例匹配，并分层为 2 亚组（25OH-D3 正常组：> 31 ng/dl；25OH-D3 缺乏组：< 31 ng/dl）。所有患者治疗后 3 ~ 6 个月评估病灶清除率。主要终点：AK 病灶清除率——单次 PDT 治疗后 3 ~ 6 个月内 AK 病灶数减少的百分比；次要终点：治疗期间

出现疼痛及治疗期间和治疗后出现的其他不良反应。

第 1 组中 VD3 缺乏患者面部 AK 的平均清除率（40.9%）低于 VD3 水平正常的患者（62.6%），差异具有统计学意义；与第 1 组（54.4% ± 22.8%）相比，口服高剂量 VD3（第 2 组）显著改善 AK 的病灶清除率（72.5% ± 13.6%）（表 1）。

两组患者不良反应发生率无明显差异，一些患者在光照期间感到灼热和轻微的瘙痒，疼痛程度均≤ 1 分。所有患者 PDT 治疗后均出现皮肤炎症反应，但均可耐受不良反应，两组患者差异无统计学意义。

本研究结果表明，口服维生素 D 后行蓝光光动力治疗显著提高面部 AK 病灶清除率，且患者耐受性良好。

（山东大学齐鲁医院 肖银玲
编译 孙青 审核）

表 1 光动力治疗后的面部光化性角化病清除率与治疗前维生素 D 水平及有无口服维生素 D3 预处理的关系

	第 1 组（PDT）	第 2 组（VD3+PDT）
维生素 D 缺乏（31 mg/dl）		
患者人数（n）	7	8
25OH-D3 值（mg/dl），范围	14.9 ~ 29.3	14.2 ~ 28.7
AK 清除率（%，平均值 ± SD）	40.9 ± 48	71.0 ± 6.0
维生素 D 充足（> 31 mg/dl）		
患者数量（n）	22	21
25OH-D3 值（mg/dl）	32.0 ~ 83.3	31.0 ~ 100
AK 清除率（%，平均值 ± SD）	62.6 ± 14.2	73.1 ± 15.9
维生素 D 缺乏组和维生素 D 充足组是否具有统计学差异	是，P < 0.014	否，P=0.71
所有患者（n）	29	29
AK 清除率（%，平均值 ± SD）	54.4 ± 22.8	72.5 ± 13.6
第 1 组与第 2 组 AK 清除率的统计学比较	P < 0.002	

光线性角化病不同治疗方法后发生侵袭性皮肤鳞状细胞癌的风险

【据《JAMA Dermatol》2022 年 6 月报道】题：光线性角化病不同治疗方法后发生侵袭性皮肤鳞状细胞癌的风险：一项随机临床试验的二次分析（荷兰马斯特里赫特大学医学中心皮肤科作者 Shima Ahmady 等）

光线性角化病（AK）的全球患病率为 11% ~ 60%，是皮肤科常见疾病。局部外用药物是光线性角化病的重要治疗手段。该疾病最重要的治疗目标在于降低发生侵袭性皮肤鳞状细胞癌（cSCC）的风险。然而，AK 是否会进展为 cSCC 仍存在争议，关于评估疾病恶变的可靠指标的证据较少。此外，目前关于 AK 治疗可降低 cSCC 发生风险的证据也十分有限。

该研究为一项单盲多中心随机临床试验，研究纳入 2014 年 11 月至 2017 年 3 月来自荷兰 4 家医院的 624 例 AK 患者。患者入组标准：年龄≥ 18 岁，Fitzpatrick 皮肤分型 I ~ IV 型，头颈部面积在 25 ~ 100 cm² 范围内至少存在 5 个 AK 皮损。通过回顾性医疗记录，收集并分析患者年龄、性别、非黑素瘤性皮肤肿瘤（NMSC）既往史，同时根据 Olsen 分级标准评估 AK 皮损情况。将所有患者 1：1：1：1 随机分为 4 组，分别给予 5% 氟尿嘧啶软膏、5% 咪喹莫特软膏、氨基酮酸甲酯光动力疗法（MAL-PDT）和 0.015% 巨大戟醇甲基丁烯酸酯凝胶治疗（表 1）。在治疗后首次随访时，疗效不佳的患者（皮损消退< 75%）可进行相同方案的再次治疗。是否需要再次治疗由皮肤科医生决定。该研究的二次分析主要终点是上述患者 4 年内治疗部位发生组织学证实的侵袭性 cSCC 的风险，次要终点是发生侵袭性 cSCC 的风险与潜在的预后因素之间的关联：治疗类型、AK 严重程度（Olsen 分级）、NMSC 既往史及再次治疗。

该研究共纳入 624 例患者（男性 558 例，女性 66 例；中位年龄 73 岁），中位随访时间为 46 个月（IQR，39 ~ 51 个月），其中，失访患者为 74 例。研究显示，227 例患者在随访过程中需要再次治疗。氟尿嘧啶组在首次治疗后的 4 年内出现再

次治疗指征的发生率最低（23.3%），咪喹莫特组为 34.5%（P=0.04）、MAL-PDT 组为 42.7%（P< 0.001）和巨大戟醇甲基丁烯酸酯组为 53.1%（P< 0.001）。

研究发现，26 例患者在 4 年的随访时间内发生了组织学证实的侵袭性 cSCC。其中，4 例来自氟尿嘧啶组，10 例来自咪喹莫特组，6 例来自 MAL-PDT 组，6 例来自巨大戟醇甲基丁烯酸酯组。所有 cSCC 患者均为 II ~ III 级 AK，4 例发生于 III 级 AK 皮损部位，14 例发生于 II 级 AK 皮损部位，3 例发生于无皮损部位，5 例发生部位不明确。7 例患者在治疗结束的 12 个月内即发生 cSCC。综上，AK 治疗后 4 年内发生侵袭性 cSCC 的总体风险为 3.7%（95%CI 2.4% ~ 5.7%）。最初选择氟尿嘧啶治疗的 AK 患者发生 cSCC 的风险最低（2.2%，95%CI 0.7% ~ 6.6%），而应用咪喹莫特（5.8%，95%CI 2.9% ~ 11.3%）、MAL-PDT（3.6%，95%CI 1.5% ~ 8.6%）和巨大戟醇甲基丁烯酸酯（3.0%，95%CI 1.1% ~ 7.9%）治疗的 AK 患者发生 cSCC 的风险较高（表 1）。

需要再次治疗的 AK 患者发生 cSCC 的风险（6.4%，95%CI 3.7% ~ 10.7%）高于无须再次治疗的患者（2.1%，95%CI 1.0% ~ 4.4%），尤其是需要再次治疗的 III 级 AK 患者（33.5%，95%CI 18.2% ~ 56.3%）。Cox 风险比例回归模型分析发现，再次接受治疗的 AK 患者发生 cSCC 的风险比（HR）为 3.67（95%CI 1.52 ~ 8.81，P=0.004）。III 级 AK（相较于 I ~ II 级 AK）具有更高的 cSCC 发生风险（HR=6.72，95%CI 2.94 ~ 15.34，P< 0.001）。MAL-PDT 和巨大戟醇甲基丁烯酸酯凝胶的校正后 HR 接近 1。咪喹莫特组的校正后 HR 为 2.09（95%CI 0.65 ~ 6.74，P=0.22）。

综上所述，在本项随机临床试验的二次分析中，Olsen III 级 AK 患者和需要再次接受治疗的患者发生 cSCC 的风险显著升高，需要临床医生的密切随访。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 刘向君 编译 孙青 审核）

表 1 患者分组基本特征^a

特征	总数（n=624）	氟尿嘧啶（n=155）	咪喹莫特（n=156）	氨基酮酸甲酯~ PDT（n=156）	巨大戟醇甲基丁烯酸酯（n=157）
性别					
男	558（89.4）	136（87.7）	143（91.7）	140（89.7）	139（88.5）
女	66（10.6）	19（12.3）	13（8.3）	16（10.3）	18（11.5）
年龄，中位数（范围），岁	73（48 ~ 94）	74（48 ~ 90）	73（59 ~ 89）	73（55 ~ 90）	72（51 ~ 94）
NMSC 病史	353（56.6）	90（58.1）	82（52.6）	86（55.1）	95（60.5）
治疗区域，中位数（范围），cm ²	81（25 ~ 100）	80（27 ~ 100）	86.5（25 ~ 100）	81（25 ~ 100）	78（25 ~ 100）
AK 数目，中位数（范围）	16（5 ~ 48）	16（5 ~ 48）	16.5（5 ~ 37）	16（5 ~ 38）	15（5 ~ 40）
AK 严重程度					
Olsen I	25（4.0）	7（4.5）	7（4.5）	7（4.5）	4（2.5）
≥ 1 个 Olsen II AK 皮损	550（88.1）	137（88.4）	136（87.2）	137（87.8）	140（89.2）
≥ 1 个 Olsen III AK 皮损	49（7.9）	11（7.1）	13（8.3）	12（7.7）	13（8.3）

注：AK，光线性角化病；NMSC，非黑素瘤性皮肤肿瘤；PDT，光动力疗法；^a，数据以患者数（百分比）呈现

口服罗氟司特显著改善化脓性汗腺炎

【据《Br J Dermatol》2022 年 7 月报道】题：口服罗氟司特显著改善化脓性汗腺炎（丹麦哥本哈根大学附属 Herlev–Gentofte 医院皮肤科 作者 Hans Christian Ring 等）

化脓性汗腺炎（HS）是一种慢性炎症性疾病，其特点是主要在身体皱褶部位反复出现结节、窦道和过度增生的瘢痕。中重度 HS 可能伴随各种共病，如超重和慢性阻塞性肺疾病（COPD），目前欧洲药品管理局（EMA）仅批准阿达木单抗这一种生物制剂用于 HS 的治疗。然而，在 HS 的治疗中阿达木单抗和其他超说明书使用生物制剂的药物留存时间似乎有限，寻找其他方法治疗 HS 十分必要。该文作者介绍了首例口服罗氟司特——选择性磷酸二酯酶 -4（PDE4）抑制剂成功治疗严重 HS 的病例。

患者，男，54 岁，自 1995 年以来皱褶部位间断性出现爆发性疖和炎性结节。中度斑块状银屑病及肥胖症（BMI 31.7）病史。既往 15 年吸烟史。因皮肤疼痛，口服合成阿片类药物（曲马多 50 mg，每日 1 ~ 3 次）。皮肤科查体示：皱褶部位几处相互连接的炎性窦道、脓肿和大量的瘢痕，Hurley III 期。既往应用青霉素、双氧西林及多西环素等多种系统性抗生素治疗，皮损无明显改善。后应用阿达木单抗（80 mg 皮下注射，每 2 周 1 次）治疗，用药 6 个月病情未得到良好控制，治疗转为英夫利西单抗（5 mg/kg 静脉滴注，每 4 周 1 次），用药 5 个月后因 HS 仍严重发作（IHS4=16）而停用；继而开始口服罗氟司特单药治疗（500 μg/d）（图 1a）。在 3 个月的随访中，患者 HS 活动度降低（IHS4=9），皮肤疼痛缓解，银屑病皮损完全清除，生活质量明显改善。此外，患者减重 9 kg（BMI 29.1）（图 1b）。罗氟司特治疗 5 个月后，病情仍持续改善（IHS4=6）（图 1c）。除初始治疗时出现短暂的腹泻外，该患者没有出现任何其他副作用，目前仍在治疗中。

罗氟司特是一种口服小分子药物，可抑制细胞内酶—PDE4，从而改变炎症介质的表达，其中包括参与 HS 发病机制的细胞因子。2015 年罗氟司特获批用于治疗严重 COPD，最近也显示出治疗银屑病的潜力。在随机试验中发现，另一种 PDE4 抑制剂阿普米司特对 HS 有效且安全。此外，实验研究发现，罗氟司特对 PDE4 异构体的

			
	Baseline	3 months	5 months
IHS4	16	9	6
HiSCR	N/A	No	Yes
DLQI	21	11	5
NRS–pain	8	6	3
BMI, kg/m ²	31.7	29.1	28.6
Weight, kg	112	103	101
PASI	4.5	0.0	0.0

简称：BMI，体重指数；DLQI，皮肤病学生活质量指数；HiSCR，化脓性汗腺炎临床反应 > 50%，炎症病灶减少；IHS4，国际化脓性汗腺炎严重程度评分系统；NRS，数字分级量表；PASI，银屑病面积及严重程度指数

图 1 口服罗氟司特 5 个月对化脓性汗腺炎的改善作用

抑制作用比阿普米司特强 90 倍。与生物疗法相比，口服罗氟司特治疗不需要常规监测实验室指标；同时很多报道表明，应用罗氟司特治疗 HS 的过程中，可明显缓解 COPD 症状，显著减轻体重，证明罗氟司特也可能直接对 HS 共病起作用。

在本病例中，作者观察到口服罗氟司特显著改善了 HS 患者的临床症状和生活质量。罗氟司特可能成为治疗严重 HS 及其共病的新选择。我们还需要进行更大规模的临床研究，评估口服 PDE4 抑制剂的长期疗效和安全性。

（山东大学齐鲁医院皮肤科 陈福强 编译 孙青 审核）

巴瑞替尼治疗青斑样血管病

【据《JAMA Dermatology》2022 年 3 月报道】题：巴瑞替尼治疗青斑样血管病（北京大学第一医院 作者宋晓婷等）

青斑样血管病（Livedoid vasculopathy, LV）是一种罕见的血管疾病，其特点是下肢，尤其是足踝出现红斑、紫癜和疼痛的网状溃疡。溃疡愈合后出现白色萎缩，表现为小的、星形的、网状的白色瘢痕。虽然 LV 的确切发病机制尚不清楚，但高凝状态和血管内皮损伤是可能的病因。目前针对 LV 还没有明确的治疗方法，在某些情况下，刺激内源性纤溶活性、抗凝、抗血小板活性、舒张血管和抑制免疫的药物已经显示出良好的疗效。作者报道了 3 例对传统治疗抵抗的 LV 患者，接受巴瑞替尼治疗后均病情显著改善。

该病例系列中，3 例患者均表现为下肢的红斑、紫癜、疼痛性溃疡，逐渐加重，并伴有下肢网状青斑。既往均体健，且实验室检查排除了其他系统性疾病，包括抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎、纤溶性疾病（如蛋白 C 和蛋白 S 缺乏）、血栓性疾病、冷球蛋白血症和结缔组织病。2 例患者经临床评估诊断为 LV，1 例患者行皮肤活检确诊。3 例患者既往接受了口服糖皮质激素、抗凝药物、抗血小板药物、中药等治疗，但均疗效欠佳。因此，尽管属于超说明书用药，在获得口头知情同意后，作者给予患者巴瑞替尼 2 mg/d 治疗。每月门诊随访评估治疗反应，监测可能发生的不良事件。每位患者病情和治疗反应见表 1 和图 1。患者服药时间分别为 18 个月、4 个月、4 个月，末次随访均遵医嘱继续服药，无不良事件发生。

JAK–STAT 信号转导通路（The Janus kinase（JAK）/signal transducer and activator of transcription



图 1 巴瑞替尼治疗 LV 临床疗效

A 边界清楚的溃疡，周围可见红斑；B 遗留的萎缩性瘢痕；C 网状青斑和点状溃疡；D 遗留色素沉着和白色萎缩

表 1 患者资料及对巴瑞替尼治疗反应

编号 / 性别 / 年龄（岁）	LV 病程（年）	既往治疗	治疗间隔 ^a	现有治疗	随访
1/ 男 /8	0.5	泼尼松（20 mg/d），中药（血府逐瘀口服液），外用多磺酸黏多糖乳膏	0	巴瑞替尼（2 mg/d）联合阿司匹林（100 mg/d）治疗 1 个月，随后应用巴瑞替尼单药治疗	6 个月后红斑减少，颜色变暗
2/ 男 /26	1	沙利度胺（50 mg/d），复方甘草酸苷（150 mg/d），西替利嗪（10 mg/d），泼尼松（30 mg/d），雷公藤多苷，常规清创（1 周 2 次）	1 周	巴瑞替尼（2 mg/d），外用 2% 夫西地酸乳膏	1 个月后溃疡完全愈合，局部遗留瘢痕
3/ 女 /26	6	泼尼松（20 mg/d），利伐沙班（10 mg/d），沙利度胺（50 mg/d），阿司匹林（100 mg/d）	3 月	巴瑞替尼（2 mg/d），外用 2% 夫西地酸乳膏	2 个月后网状青斑颜色变暗，局部遗留色素沉着

注：^a 既往和现有治疗间隔时间

pathway）在免疫调节中发挥重要作用。据报道，JAK 抑制剂可有效治疗银屑病、斑秃、特应性皮炎、皮肤 T 细胞淋巴瘤、黏膜类天疱疮和红斑狼疮。LV 临床表现为下肢网状青斑、疼痛性溃疡、白色萎缩，组织学上小血管内可见透明血栓，伴或不伴血管炎。JAK 信号通路过度活化可显著影响炎症、凝血和血栓形成。巴瑞替尼是一种相对较新的口服 JAK1/JAK2 抑制剂，被欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）和美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗类风湿关节炎，并在 2020 年在美国获紧急使用授权治疗新冠肺炎。

虽然巴瑞替尼说明书有严重感染、恶性肿瘤和血栓形成风险的黑框警告，但一些大规模 3 期临床研究均显示巴瑞替尼耐受性良好，主要不良反应包括上呼吸道感染和带状疱疹。文中提到的 3 例患者每个月都通过检验全血细胞计数、凝血、D-二聚体水平和肝肾功等监测可能发生的不良反应。作者检索既往文献，只有 1 例报告使用 JAK 抑制剂托法替布治疗 LV，也显示了良好疗效和安全性（与目前 3 例患者观察到的情况类似）。

尽管数量有限，作者展示的 3 例患者资料表明巴瑞替尼可有效治疗 LV，在未来可作为 LV 的潜在治疗选择，其疗效和长期安全性有待进一步研究证实。

（山东大学齐鲁医院 温禾 编译 孙青 审核）

一切为了患者的诉求

徐哲，国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科副主任。任中华医学会皮肤性病学分会青年委员会副主委，北京医学会皮肤性病学分会青年委员会副主委，《医学参考报皮肤病与性病学专刊》青年编委会副主任编委。6年前开始，他兼任医联体单位北京儿童医院顺义妇儿医院皮肤科主任、计划生育服务部部长和副院长等，除负责皮肤科专业工作外，还主管生殖调节相关科室，以及“接诉即办”等客服工作。

徐哲同志时刻以党员标准严格要求自己，在院党委的带领下，努力学习“不忘初心 牢记使命”主题精神，并在工作中加以实践。他在北京儿童医院顺义妇儿医院皮肤科，立足岗位“传帮带”，培养了一支带不走的人才队伍。取得多项进步，包括：引入数名皮肤科专家，建立了皮肤科研究室和医学美容科，指导医师申请到省部级课题，派送医师赴国外学习，人员结构更加合理，科室工作蒸蒸日上。

他积极投身学术和学会活动，曾主办了中华医学会皮肤性病学分会青年委员会学术讲座及专家义诊，参与全国皮肤科年会的组织和定稿等工作，组织医学参考报皮肤与性病学专刊工作，在《中华皮肤科杂志》主持专刊等。

近三年来，新冠病毒疫情肆虐，随之而来的大量新问题新情况需要协调解决。在这场严峻的斗争中，徐哲经受了磨炼、收获了成长。“接诉即办”工作，凝聚了群众参与城市治理的力量，真实体现了为人民服务的初心使命。徐哲认为，患者的投诉是改善医疗服务的宝贵财富。他在院里主持推行了一系列举措：门诊大厅设立了“投诉接待岗”；科室设置客服联络员，主管科室有专人负责协调；实行闭环管理，针对投诉所发现的问题，不解决决不罢休；加强宣传科普工作，制度上墙，方便患者明晰就医流程，征得患者的理解等。全院医护人员的共同努力下，服务提升了，投诉减少了。比如，在2021年6月，1位女士情绪激动地反映：孩子出生时锁骨骨折，要求赔偿并拒绝从新生儿病房把孩子接出院。获此消息，徐哲高度重视，第一时间部署上报，责成客服部与本院相关科室及患者家属所属街道、属地派出所等单位联系，一定要妥善解释和解决好这个问题。功夫不负有心人，经过努力，并亲自带人到患者家中走访（见图1），终于帮一家人解开了心结。当孩子的母亲看着一出生就离开自己的新生儿时，泪水夺眶而出。家属也最终表示理解新生儿出生锁骨骨折的实际情况和



解决方案，满意地补交了住院费，没有引发其他纠纷。面对医患纠纷，要想群众所想，用真心地交流和宣教化解矛盾。同时还要为一线医务人员公平公正地解决问题，不能让他们寒心，要让本院的医务人员感到国家层面和院领导对他们的关爱和支持。

2021年，徐哲因工作努力、助人为乐等事迹，被评为了“北京榜样”人物（见图）。他表示衷心感谢组织的培养，立志要用精湛的业务化解患者的病痛。更要几十年如一日地忘我付出，一定会发扬全心全意为患者服务的精神，以人民健康为己任，献身于妇女儿童全生命周期健康事业的发展。（2022年8月周城报道）

责任编辑简介



周城 副教授

北京大学医学博士，北京大学人民医院皮肤科副主任医师，硕士研究生导师。《医学参考报皮肤病与性病学专刊》青年编委会主任编委。中华医学会皮肤性病学分会毛发学组委员兼秘书，中华医学会皮肤性病学分会青年学组委员，中国医师协会皮肤科医师分会青年委员会委员。

援藏医生张韡：稳扎稳打谋发展 静待花开育人才

“在工作中我们和藏族人民建立了深厚的友谊，我更深刻地体会到医疗质量提升为患者带来的实惠。另一方面，援藏工作也锻炼了我在实践工作中的才干。”回望2年援藏经历，西藏自治区人民医院副院长、皮肤性病科主任张韡收获满满。

2020年7月，来自中国医学科学院皮肤病医院的张韡作为西藏自治区人民医院首位皮肤科援藏专家开始了援藏工作。2年间，他不仅学会了用藏语询问患者病情，更推动了西藏皮肤科建设更上一层楼。

学科建设稳扎稳打 久久为功

“西藏皮肤科整体人才较为匮乏，且缺乏系统性的专科培训，导致整体学术

水平明显落后于区外。”援藏2年，张韡始终将学科建设作为重点工作。他通过与科室医生们深入交流和讨论，共同制定了科室发展5年计划及亚学科建设方案。

“在集体努力下，我们建立了常见疾病的诊疗规范，健全了术前检查、有创操作规范等多项规章制度。”张韡介绍，医院皮肤性病科还与多个科室达成合作，开展疑难皮肤病的讨论及交流、完善皮肤真菌及性病实验室检测项目等，逐步建成了全区最全面的皮肤科辅助检查项目。

在张韡的推动和集体努力下，2020年10月，西藏自治区医学会皮肤性病

学分会及西藏皮肤科专科联盟正式成立。2年间，西藏自治区人民医院逐步构建了皮肤病理专业组及西藏疑难病会诊中心、皮肤激光美容中心、高原皮肤病协同创新中心。“这使皮肤科在临床诊疗、激光美容、科研等领域全面发展，并与全国先进水平逐步实现接轨。”

2021年5至10月，张韡带队对拉萨市普通人群的皮肤疾病流行状况开展调查，通过调查获取高原地区普通人群中常见皮肤病病谱特征及日光性皮炎、黄褐斑、白癜风等患病率数据，为今后高原皮肤疾病的深入研究奠定了有力的前期基础。

“学科建设一定要沿着一个总体思路，逐年推进。本着‘小切口、大手术’的原则，既要大处着眼、小处着手，又要绵绵用力、久久为功。”回望2年工作经历，张韡体会很深。

培养人才耐心浇灌 静待花开

“援藏专家来西藏工作，最重要的是培养人，要为西藏培养出一支不断发展壮大，永远留在西藏的专业医生队伍。”赴藏工作以来，张韡悉心培养人才，

不遗余力帮助年轻医生成长进步。

“我们建立了长期而持续的人才培养机制，开展师徒结对帮扶。”张韡介绍，每周大家都有3次集体业务学习时间，分别是周三早上的晨课，周四下班后带教病理读片、开展病例讨论及周五下班后的1周病例总结。援藏以来，张韡共讲授晨课78节，病理读片带教及病例讨论66次。此外，每月还有面向整个西藏自治区皮肤科医师的在线业务学习。

“或许带徒弟们做事进度不会快，要花费更多精力去指导和修正，但一定要有耐心，静待花开。”张韡还表示，在工作中，要耐心倾听本地专家们的声音，多交流、多合作，构建一个和谐团结、奋发向上的集体，再脚踏实地、相互扶持，逐步完成每个目标。

2年时光白驹过隙，令张韡难忘的还有许多与患者之间的温情时刻。“藏族人的淳朴、对医生的尊重让我非常感动。”他表示，即便援藏工作结束，也会心系雪域高原，为皮肤科发展继续贡献自己的力量。（2022年8月周城报道）



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®