

中国天疱疮诊疗指南(2024 版)

中国医师协会皮肤科医师分会 中华医学会皮肤性病学分会治疗学组 中国医疗保健
国际交流促进会皮肤医学分会 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 中国罕见病
联盟皮肤罕见病专业委员会

通信作者:晋红中,Email:jinhongzhong@263.net;王刚,Email:xjwgang@fmmu.edu.cn

【摘要】 天疱疮是一组少见而严重的自身免疫性大疱性疾病,以皮肤和/或黏膜的水疱、大疱、糜烂为主要临床表现。随着对天疱疮认识的不断深入和治疗手段的不断更新,有必要制订中国天疱疮诊疗指南。由相关学术组织组建的指南工作组,基于国内外现有证据,结合我国国情,经过多轮论证与遴选,形成了关于天疱疮诊断和治疗的 12 个亟待解决的临床问题和 30 条推荐意见,为天疱疮的诊断和治疗提供参考,指导临床实践。

【关键词】 天疱疮;诊断;治疗;糖皮质激素;利妥昔单抗;免疫抑制剂;指南

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-B-092);国家重点研发计划项目(2022YFC3601800);北京市自然科学基金(7242109);国家临床重点专科建设项目

DOI:10.35541/cjd.20240222

Guidelines for diagnosis and treatment of pemphigus in China (2024)

China Dermatologist Association; Treatment Group, Chinese Society of Dermatology; Dermatology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care; National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases; Rare Skin Diseases Committee, China Alliance for Rare Diseases

Corresponding authors: Jin Hongzhong, Email: jinhongzhong@263.net; Wang Gang, Email: xjwgang@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Pemphigus is a group of rare and severe autoimmune bullous diseases characterized by blisters, bullae, and erosions on the skin and/or mucous membranes. With the deep understanding of pemphigus and continuous update of treatment methods, it is necessary to formulate guidelines for the diagnosis and treatment of pemphigus in China. Hence, a guideline working group was established by relevant academic organizations. Based on available evidence in China and other countries, as well as China's national conditions, 12 clinical issues that need to be urgently solved were proposed and 30 recommendations were formulated on the diagnosis and treatment of pemphigus after multiple rounds of demonstration and selection, aiming to provide a reference for the diagnosis and treatment of pemphigus and to guide clinical practice.

【Key words】 Pemphigus; Diagnosis; Treatment; Glucocorticoids; Rituximab; Immunosuppressive agents; Guideline

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-092); National Key R&D Program of China (2022YFC3601800); Beijing Natural Science Foundation (7242109); National Key Clinical Specialty Project of China

DOI: 10.35541/cjd.20240222

天疱疮是一组少见而严重的自身免疫性大疱性疾病,以皮肤和/或黏膜的水疱、大疱、糜烂为主要临床表现,部分可危及生命。天疱疮的主要发病机制为 B 细胞产生自身抗体,抗体与表皮和/或黏膜上皮细胞表面的抗原结合,引起表皮和/或黏膜上皮内棘层松解、细胞间黏附功能丧失和水疱形成^[1]。天疱疮抗体主要包括抗桥粒芯糖蛋白 1 (desmoglein 1, Dsg1) 和抗桥粒芯糖蛋白 3

(desmoglein 3, Dsg3) 抗体,部分天疱疮患者的血清中还可以检测到其他自身抗体。寻常型天疱疮和落叶型天疱疮是天疱疮最常见的两种类型^[2],增殖型是寻常型的变异型,红斑型是落叶型的变异型,此外,还有 IgA 天疱疮、疱疹样天疱疮、药物性天疱疮、副肿瘤性天疱疮等特殊类型。天疱疮发病年龄高峰为 40 ~ 60 岁,男女比约为 1:1.1^[3]。国外报告天疱疮的年发病率为(0.6 ~ 10)/100 万^[2],国内天疱

疮的发病率尚不明确。2023 年 9 月,国家卫生健康委等 6 部门联合制定了《第二批罕见病目录》,将天疱疮纳入其中^[4]。

近年来,国际上已有多部关于天疱疮的指南与共识发布^[5]。国内专家于 2016 年发表了《寻常型天疱疮诊断和治疗的专家建议》,并于 2020 年更新^[6-7]。随着对天疱疮认识的不断深入和治疗手段的不断更新,尤其是利妥昔单抗在中重度天疱疮中应用的逐渐普及^[8],有必要制订中国天疱疮诊疗指南,为各级皮肤科及其他相关科室医师诊断和治疗天疱疮提供参考,指导临床实践。由于天疱疮的类型较多,本指南主要针对寻常型和落叶型天疱疮,其他类型的天疱疮可参考应用。

一、指南制订方法

中国医师协会皮肤科医师分会、中华医学会皮肤性病学分会治疗学组、中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会、国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心和中国罕见病联盟皮肤罕见病专业委员会组建了由皮肤科、口腔科、内分泌科、营养科、肾内科、指南方法学等领域专家组成的多学科指南工作组,于国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号 PREPARE-2023CN783),并基于国内外现有证据,结合我国国情,以临床问题为导向,经过多轮论证与遴选,形成了 12 个亟待解决的临床问题,在结合相关证据情况等因素的基础上,形成了 30 条推荐意见^[9],并采用牛津证据质量分级系统对证据质量进行分级(共分为 10 级,由高到低依次为 1a、1b、1c、2a、2b、2c、3a、3b、4、5),通过推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)网格法对推荐强度分级达成共识(分为强推荐和弱推荐;“强推荐”的票数 $\geq 75\%$,推荐强度为强推荐;“强推荐”+“弱推荐”的票数 $\geq 75\%$,推荐强度为弱推荐),最终形成了中国天疱疮诊疗指南(2024 版)。需要说明的是,在形成推荐意见的推荐强度时,本指南综合考虑了证据质量、患者偏好与价值观、利弊平衡、经济成本等因素,因而可能存在证据质量较低、推荐强度较高或证据质量较高、推荐强度较低等情况。本指南的具体制订方法请扫描二维码  查阅附件 1。

二、临床问题与推荐意见

(一)为明确天疱疮的诊断,需要进行哪些临床

和实验室评估?

推荐意见:

1. 对怀疑天疱疮的患者,需进行全面的病史采集,包括发病因素、临床症状、既往病史和目前用药等;需进行细致的体格检查,评估皮肤、黏膜损害的累及范围和病情严重程度,以及合并的疾病。(证据级别 5,强推荐)

2. 建议完善皮肤组织病理检查和直接免疫荧光(DIF)、间接免疫荧光(IIF)、酶联免疫吸附试验(ELISA)等免疫学检查,以明确天疱疮的诊断。(证据级别 4,强推荐)

需对怀疑天疱疮的患者进行全面的病史采集。发病因素方面,需特别关注起病前的用药史如卡托普利、青霉胺、免疫检查点抑制剂、疫苗等的使用情况^[1,10]。临床症状方面,除重点关注皮肤损害外,还需关注黏膜损害以及疼痛、瘙痒、视物模糊、视力下降、发音困难、食欲不振、吞咽困难、排尿困难、性交障碍、体重下降等^[11]。对既往病史和目前用药情况的采集,有助于早期识别合并疾病、明确系统治疗的禁忌,为治疗方案的选择提供参考。此外,建议评估患者的心理状态、病情负担及疾病对生活质量的影 响等。除病史采集外,需进行细致的体格检查,关注患者的一般情况如身高、体重、血压、体温等,并评估皮肤、黏膜损害的累及范围和病情严重程度。此外,若有合并的疾病,需进行相关检查。

实验室评估方面,建议完善皮肤组织病理检查和 DIF、IIF、ELISA 等免疫学检查,以明确天疱疮的诊断^[12-13]。皮肤组织病理检查应选择新发(24 h 内)小水疱为标本;DIF 检查取材应选择新发皮损周围 0.5 ~ 1 cm 处外观正常皮肤;IIF 以猴食管上皮或人正常皮肤为底物,使用患者血清检测;ELISA 可用于检测患者血清中的抗 Dsg1 和抗 Dsg3 抗体。此外,与类天疱疮相鉴别时需检测类天疱疮抗体如抗 BP180 和抗 BP230 抗体^[2]。若怀疑副肿瘤性天疱疮,建议进一步检查,如检查以鼠膀胱上皮为底物的 IIF、免疫沉淀、免疫印迹等,并进行合并肿瘤的筛查与评估。

(二)如何诊断天疱疮?

推荐意见:

1. 建议结合临床表现、皮肤组织病理、免疫学检查(DIF、IIF、ELISA)等诊断天疱疮。(证据级别 4,强推荐)

2. 诊断标准:临床表现和皮肤组织病理符合且

满足免疫学检查项目中的至少 1 条,即可诊断寻常型天疱疮或落叶型天疱疮;若组织病理表现不典型,但临床表现和 DIF 符合且满足 IIF 和 ELISA 中的至少 1 条,也可诊断。(证据级别 5,强推荐)

寻常型和落叶型天疱疮诊断的项目详见表 1。

根据临床表现,寻常型天疱疮可分为皮肤黏膜型和黏膜主导型,前者皮肤、黏膜均受累,后者以黏膜损害为主^[14]。通常情况下,皮肤黏膜型的寻常型天疱疮,ELISA 可以同时检测到抗 Dsg3 抗体和抗 Dsg1 抗体阳性,黏膜主导型的寻常型天疱疮仅能检测到抗 Dsg3 抗体阳性,落叶型天疱疮仅能检测到抗 Dsg1 抗体阳性^[14]。若 DIF 出现表皮细胞间 IgG 和/或 C3 的网状沉积,伴有基底膜带 IgG 和/或 C3 的线状或颗粒状沉积,需考虑副肿瘤性天疱疮、红斑型天疱疮的诊断以及是否有天疱疮与类天疱疮共存等情况^[11]。

此外,口腔科医师对早期黏膜损害的识别(如口腔黏膜出现水疱、愈合较慢的糜烂面等)及皮肤科医师对早期皮肤损害的识别(如外观正常皮肤或红斑基础上出现水疱、愈合较慢的糜烂面等),有助于天疱疮的早期诊断。天疱疮一经诊断,尽早全面评估、规范治疗和管理,有利于改善患者的预后^[15]。

(三)天疱疮治疗前及治疗过程中,如何对病情

进行评估?

推荐意见:

1. 建议治疗前及治疗过程中采用天疱疮疾病面积指数(pemphigus disease area index, PDAI)评估病情严重程度。(证据级别 2b,弱推荐)
2. 在初始治疗阶段,疾病活动度评估主要基于临床症状的改善情况,推荐每 1 ~ 2 周采用 PDAI 评估。(证据级别 5,弱推荐)
3. 在维持治疗阶段,推荐采用 ELISA 检测抗 Dsg1 和/或抗 Dsg3 抗体滴度评估疾病活动度,亦应密切观察是否有新发病灶或已有病灶扩大。(证据级别 4,弱推荐)
4. 除以上指标外,在系统治疗前,建议对患者进行临床评估和实验室检查,治疗过程中根据患者的不适症状及治疗前后有临床意义的异常检查结果等选择检查项目。(证据级别 5,强推荐)

本指南关于治疗反应的名称及定义详见表 2^[7,11]。

目前已有多种天疱疮病情严重程度的评估体系,如 PDAI、自身免疫性大疱性皮肤病强度评分(ABSIS)、寻常型天疱疮活动评分(PVAS)、日本天疱疮疾病严重程度评分(JPDSS)等^[16-18]。PDAI 包含了疾病活动评分和损害程度评分:疾病活动评

表 1 寻常型和落叶型天疱疮诊断的项目

项目	寻常型天疱疮	落叶型天疱疮
临床表现	黏膜损害多见:口腔黏膜出现水疱、糜烂面,伴有疼痛,也可累及眼部、鼻咽喉、食管、肛门、生殖器等 皮肤损害方面:全身任何部位的皮肤均可累及,外观正常皮肤或红斑基础上出现水疱、大疱,疱壁薄,松弛易破,形成疼痛性糜烂面,尼氏征常为阳性	常发生于头皮、面部、躯干等脂溢部位,也可发生于全身,水疱的疱壁更薄,更易破裂,糜烂面上可形成黄褐色油腻性鳞屑和落叶状痂皮,尼氏征常为阳性,少数表现为红皮病,通常无黏膜受累
皮肤组织病理	表皮内疱,基底层上棘层松解	表皮内疱,角质层下或颗粒层棘层松解
免疫学检查		
酶联免疫吸附试验	抗桥粒芯糖蛋白(Dsg)3 抗体阳性,伴或不伴抗 Dsg1 抗体阳性	抗 Dsg1 抗体阳性
直接免疫荧光	表皮细胞间 IgG 和/或 C3 的网状沉积	
间接免疫荧光	血清中出现抗表皮细胞间抗体	

表 2 天疱疮治疗反应的名称及定义

治疗反应的名称	定义
疾病活动控制	无新发病灶,且已有病灶开始愈合
初始治疗终点	至少 2 周内没有新病灶出现,且大约 80% 的病灶已经愈合
治疗过程中完全缓解	接受最小量治疗,没有新发病灶且已有病灶消退
治疗过程中部分缓解	接受最小量治疗,仍有 1 周内可愈合的短暂性新病灶
停止治疗后完全缓解	停止系统治疗后至少 2 个月,没有新发病灶且已有病灶消退
停止治疗后部分缓解	停止系统治疗后至少 2 个月,仍有无须治疗且 1 周内可愈合的短暂性新病灶
复发	疾病活动控制的患者,1 个月内出现 3 个或更多新病灶,且在 1 周内未能自然愈合,或已有病灶扩大
波动	疾病活动控制的患者,1 个月内出现小于 3 个新病灶,且在 1 周内未能自然愈合
最小量治疗	持续 2 个月或以上的泼尼松 ≤ 10 mg/d 和/或最低剂量的免疫抑制剂治疗

分根据皮肤、头皮及黏膜 3 个部位的损害个数及面积进行评分,每个部位总计分别为 120 分、10 分、120 分;损害程度评分根据皮肤及头皮有无已愈合皮损的炎症后色素沉着或红斑进行评分,总计 13 分。PDAI 的分值为 0 ~ 263 分,分值越高提示病情越严重;PDAI 目前已成为国际上公认的天疱疮病情严重程度的评估方法^[7,19],建议治疗前及治疗过程中采用 PDAI 评估病情严重程度,但其评分临界值尚未形成一致意见。Shimizu 等^[17]将 PDAI 严重程度临界值定义为轻度 0 ~ 8 分,中度 9 ~ 24 分,重度 ≥ 25 分。Boulard 等^[20]建议以 15 分为中度和重度的临界值,以 45 分为重度和广泛的临界值。相较于 PDAI,JPDSS 评分系统应用较为简单:受累体表面积 $> 15\%$ 、每日新发水疱 ≥ 5 个、IIF 滴度 $\geq 1:640$,ELISA 滴度 > 150 IU/ml、口腔黏膜损害 $> 30\%$ 等指标与病情较为严重相关^[17]。

不同治疗阶段的疾病活动度宜采用不同的评估方法。在初始治疗阶段,血清天疱疮抗体滴度的下降滞后于临床症状的改善,评估主要基于临床症状的改善情况,推荐每 1 ~ 2 周采用 PDAI 进行疾病活动度评估^[14]。在维持治疗阶段,推荐采用 ELISA 检测抗 Dsg1 和/或抗 Dsg3 抗体滴度进行疾病活动度评估,亦应密切观察是否有新发病灶或已有病灶扩大^[21-22]。建议治疗开始时、糖皮质激素(下文简称激素,若无特殊强调,均指系统应用激素)开始减量后至少每 3 个月以及病情复发时检测天疱疮抗体滴度,以评估疾病活动度。

抗体滴度与天疱疮的疾病活动度相关,抗体滴度下降与临床症状缓解相平行,但也存在临床症状缓解而抗体滴度不下降的现象。需注意的是,不建议将天疱疮抗体滴度用于不同患者之间病情的比

较。然而,对于同一患者,进行全病程的抗体滴度监测,有助于指导治疗决策,尤其是激素减量。如果在治疗期间抗体滴度上升,提示病情可能复发或加重,需密切随访^[7]。如果抗体持续高滴度,尽管临床症状已控制,激素减量仍需适当放缓。若激素治疗维持在泼尼松 ≤ 10 mg/d 且病情稳定达 1 年以上,抗体滴度检测的时间间隔可适当延长^[7]。如果无法进行 ELISA 检测,可采用 IIF 检测进行评估。

天疱疮患者系统治疗前推荐的临床评估和实验室检查项目详见表 3,由临床医师根据病情选择。治疗过程中的检查项目由临床医师根据患者的不适症状及治疗前后有临床意义的异常检查结果等进行选择。

(四)天疱疮的治疗原则和治疗目标是什么?

推荐意见:

1. 治疗原则:控制皮肤和黏膜病变,同时尽可能减少治疗相关的不良反应。(证据级别 5,强推荐)
2. 治疗目标:控制病情,避免或减少复发,提高生活质量。(证据级别 5,强推荐)

皮肤和/或黏膜病变广泛、病情严重或合并疾病复杂的天疱疮患者应首选住院治疗,皮肤和/或黏膜病变局限、病情较轻及合并疾病相对简单的患者,可选择门诊治疗^[11]。其治疗过程可分为 2 个阶段:初始治疗和维持治疗。初始治疗阶段是指从治疗起始,逐渐控制疾病活动,直至激素开始减量;维持治疗阶段是指激素逐渐减量,并长期维持的阶段,多数患者需接受 2 ~ 3 年或者更长时间的治疗^[1,14]。

(五)如何应用激素治疗天疱疮?

推荐意见:

1. 对于轻度天疱疮患者,建议应用激素治疗,

表 3 天疱疮患者系统治疗前推荐的检查项目

临床评估
• 身高、体重、血压、体温
• 天疱疮疾病面积指数(PDAI)评估病情严重程度
• 是否合并心血管疾病(如高血压、冠心病等)、代谢性疾病(如糖尿病、高脂血症、骨量减少、骨质疏松等)、眼科疾病(如青光眼、白内障等)、消化系统疾病(如消化道溃疡等)、感染性疾病、肿瘤性及免疫性疾病等
• 是否有生育计划,是否处于妊娠期或哺乳期
实验室检查
• 天疱疮抗体滴度
• 血、尿、便常规及便隐血、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、凝血功能、红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)等
• 感染相关检查:梅毒、艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎、结核检查,必要时巨细胞病毒感染、EB 病毒感染等检查
• 影像学检查:心电图(必要时超声心动图)、腹部超声、胸部 X 线[必要时行胸部计算机断层扫描(CT)检查]、骨密度、髋关节 X 线(必要时髋关节磁共振成像)等
• 对于育龄期女性,建议完善 β 人绒毛膜促性腺激素检查,以排除妊娠
• 若持续发热,建议完善降钙素原、血培养、 β -D-葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)等
• 若怀疑皮肤感染,建议进行皮肤糜烂部位的微生物学检查

必要时联合免疫抑制剂。(证据级别 5,弱推荐)

2. 对于中度和重度天疱疮患者,建议应用激素联合利妥昔单抗或免疫抑制剂治疗。(证据级别 1a,强推荐)

3. 应用激素期间,应定期监测相关的不良反应,并采取相应的预防和处理措施。(证据级别 4,强推荐)

天疱疮目前尚无标准的激素起始及减量方案。初始治疗阶段,建议轻度患者应用泼尼松(或等效剂量的其他激素,下同)0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗,必要时联合免疫抑制剂;建议中度和重度患者分别应用泼尼松 0.75 ~ 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹和 1 ~ 1.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹联合利妥昔单抗或免疫抑制剂治疗^[7,23-24]。对于中重度天疱疮患者,联合利妥昔单抗治疗时,激素起始剂量可低于联合免疫抑制剂治疗时的激素起始剂量^[7]。若 1 ~ 2 周后仍未控制病情,建议激素加量(通常不超过泼尼松 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹);对于中重度患者,可考虑联合静脉输注免疫球蛋白(IVIG)、血浆置换、免疫吸附等治疗。

维持治疗阶段,激素减量需遵循个体化原则,根据患者的具体病情调整减量方案,主要基于临床病情变化,并参考 ELISA 和/或 IIF 检测抗体滴度的结果。相较于其他免疫相关性皮肤病,天疱疮的激素减量通常较慢^[25]。病情控制后,本指南建议的激素减量方案:①对于轻度患者,若单用激素,泼尼松 30 ~ 40 mg/d 时,每 2 ~ 3 周减 5 mg;20 ~ 30 mg/d 时,每 4 ~ 6 周减 5 mg;减至 20 mg/d 时,每 3 ~ 4 个月减 2.5 mg;若联用其他治疗,可根据病情适当缩短激素减量时间;减至 10 mg/d 可长期维持,部分患者可用更低剂量维持;②对于激素联合免疫抑制剂的中重度患者,泼尼松 60 ~ 90 mg/d 时,每 2 ~ 3 周减 10 mg;40 ~ 60 mg/d 时,每 2 ~ 3 周减 5 mg;20 ~ 40 mg/d 时,每 4 ~ 6 周减 5 mg;减至 20 mg/d 时,每 3 ~ 4 个月减 2.5 mg;减至 10 mg/d 可长期维持,部

分患者可用更低剂量维持;③对于激素联合利妥昔单抗的中重度患者,相较于激素联合免疫抑制剂的患者,通常可实现更快的激素减量^[8],泼尼松 60 ~ 90 mg/d 时,每 1 ~ 2 周减 10 mg;40 ~ 60 mg/d 时,每 1 ~ 2 周减 5 mg;20 ~ 40 mg/d 时,每 2 ~ 4 周减 5 mg;减至 20 mg/d 时,每 2 ~ 3 个月减 2.5 mg;减至 10 mg/d 可长期维持,部分患者可用更低剂量维持。自 10 mg/d 继续减量时,尤其需慎重,可尝试每次减 2.5 mg/d,且每个剂量的维持时间 ≥ 3 个月。多数患者需接受 2 ~ 3 年或者更长时间的治疗。

一项随机对照试验的事后分析显示,基线 PDAI ≥ 45 分以及开始利妥昔单抗治疗后 3 个月时抗 Dsg1 抗体 ≥ 20 IU/ml 和/或抗 Dsg3 抗体 ≥ 130 IU/ml,与天疱疮患者开始利妥昔单抗治疗后 1 年内出现复发相关^[26]。激素减量期间,应密切监测患者的病情变化及抗体滴度。对于抗体持续高滴度的患者,尽管临床症状已控制,激素减量仍需慎重。

应用激素的主要不良反应见表 4,应定期监测,并进行预防和处理^[1,7]。在应用较大剂量激素期间,建议加用护胃及补钾治疗^[1]。骨量减少、骨质疏松方面,建议常规补充钙和维生素 D,必要时每年检测 1 次骨密度;骨折风险较高的患者,建议加用双膦酸盐类药物,必要时与内分泌科医师共同评估及制定防治方案^[7,28]。感染方面,需警惕皮肤感染、肺部感染、泌尿系感染、口腔黏膜感染及败血症等^[3],根据感染的类型,加用抗生素、抗病毒药物或抗真菌药物。对于感染高风险的患者,尤其是合并淋巴细胞减少或潜在肺部疾病的患者^[29],可根据病情加用复方磺胺甲噁唑片,以预防感染(尤其是卡氏肺孢子菌肺炎)。对于存在结核再激活风险的患者,可预防性使用异烟肼,必要时与感染科医师共同制定监测及治疗方案^[7,27]。

(六)如何应用生物制剂治疗天疱疮?
推荐意见:

表 4 天疱疮患者应用糖皮质激素的主要不良反应

不良反应类型
感染(如病毒、细菌、真菌等感染),严重时可致命
高血压、糖尿病、高脂血症等
皮肤变薄、瘀斑、痤疮、毳毛增多、满月脸、水牛背、向心性肥胖等
消化道表现(如反酸、烧心、腹部不适等),严重者可出现消化道溃疡、出血或穿孔等
骨量减少、骨质疏松,骨折、股骨头坏死风险升高
睡眠紊乱、谵妄、意识模糊或定向障碍等神经症状和情绪不稳、轻躁狂、抑郁等精神症状 ^[27]
血栓栓塞性并发症(肺栓塞和深静脉血栓形成) ^[27]
眼部表现(如青光眼、白内障等)
血液学异常(如白细胞升高、血钾降低等)

1. 推荐利妥昔单抗用于初始治疗、激素耐药、激素依赖或有严重激素使用禁忌的中重度天疱疮患者。推荐方案:静脉输注 500 或 1 000 mg/次,间隔 2 周,共 2 次,必要时在 6~9 个月后静脉输注 500 mg 1 次,之后根据临床评估决定用药时间和剂量。(证据级别 2b,强推荐)

2. 应用利妥昔单抗时,需关注输注反应、过敏反应、感染(尤其是肺部感染)及乙型肝炎病毒再激活等不良反应。(证据级别 4,强推荐)

利妥昔单抗是一种靶向作用于 CD20 阳性 B 细胞的单克隆抗体。本指南将激素联合利妥昔单抗及激素联合免疫抑制剂均推荐为中重度天疱疮的一线治疗方案^[30]。利妥昔单抗治疗天疱疮有 2 种常用的剂量方案:①1 000 mg/次输注 2 次方案:静脉输注 1 000 mg/次,间隔 2 周,共 2 次,必要时在 6~9 个月后静脉输注 500 mg 1 次,之后根据临床评估决定用药时间和剂量;②500 mg/次输注 2 次方案:国内应用较多,静脉输注 500 mg/次,间隔 2 周,共 2 次,必要时在 6~9 个月后静脉输注 500 mg 1 次,之后根据临床评估决定用药时间和剂量^[8]。此外,国内外有应用其他较低剂量方案的报道,如 200 mg 单次输注^[31]、500 mg 单次输注^[32]。患者首次使用利妥昔单抗后起效时间和程度因人而异,可能需 4~6 周起效^[1]。若病情严重,可考虑联合 IVIG、血浆置换、免疫吸附等。

早在 2002 年即有个案报道将利妥昔单抗应用于多种传统治疗无效的寻常型天疱疮^[33]。法国的一项随机对照试验纳入 90 例初始治疗的中重度寻常型和落叶型天疱疮,结果显示,接受利妥昔单抗联合激素($0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3~6 个月逐渐减停)治疗,相较于单用激素($1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 12~18 个月逐渐减停)治疗,前者在第 24 个月实现停止治疗后完全缓解的比例更高(89% 比 34%),且前者重度不良事件的比例更低^[24]。尽管有上述研究,但本指南不建议过早停用激素,过早停用激素与较高的复发风险相关。该研究的长期随访结果显示,利妥昔单抗联合激素组患者 5 年和 7 年停用激素的无疾病生存率显著高于单用激素组(分别为 76.7% 和 72.1% 比 35.3% 和 35.3%)^[34]。一项纳入 10 项随机对照试验、592 例寻常型和落叶型天疱疮患者的网状荟萃分析显示,相较于联合硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺等免疫抑制剂,联合利妥昔单抗更有助于实现疾病缓解^[23]。然而,一项纳入 1 926 例天疱疮患者的队列研究显示,与接受硫

唑嘌呤或吗替麦考酚酯治疗的患者相比,接受利妥昔单抗(静脉输注 1 000 mg/次,间隔 2 周,共 2 次)治疗的患者,在开始治疗的 12 个月内发生寄生虫和巨细胞病毒感染的风险升高,在开始治疗的 12 个月后发生肺炎、骨髓炎、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒感染风险升高^[35]。

国内一项纳入利妥昔单抗用于初始治疗、激素耐药、激素依赖或有严重激素使用禁忌的 74 例天疱疮患者的回顾性队列研究显示,67 例实现疾病控制,疾病控制的中位时间为 1.8 个月,49 例在观察期间实现完全缓解^[36]。最常见的重度不良事件是感染,尤其是肺部感染(10/74, 13.5%),3 例因严重肺部感染死亡^[36]。国内一项纳入 35 例 PDAI ≥ 25 分重度天疱疮患者的前瞻性队列研究显示,激素联合 500 mg/次输注 2 次利妥昔单抗方案与联合 1 000 mg/次输注 2 次利妥昔单抗方案的治疗效果相当,相较于激素联合免疫抑制剂方案,激素联合 500 mg/次输注 2 次利妥昔单抗方案能够缩短实现完全缓解的时间,有助于实现更快的激素减量,减少激素的累积剂量,且接受利妥昔单抗治疗的患者均未出现重度不良事件^[8]。

应用利妥昔单抗时,需关注输注反应、过敏反应、感染(尤其是肺部感染)及乙型肝炎病毒再激活等不良反应^[37]。对于接受利妥昔单抗治疗的患者,在治疗前及随访过程中应定期监测临床病情变化、天疱疮抗体滴度、淋巴细胞亚群、药物不良反应等,尤其应重视感染的监测、预防和处理^[1,38]。建议首次输注利妥昔单抗治疗后的前 3 个月至少每月进行 1 次实验室检查,之后至少每 3 个月复查 1 次^[1]。若患者乙型肝炎标志物结果异常(乙型肝炎病毒表面抗原和/或乙型肝炎病毒核心抗体阳性),需完善乙型肝炎病毒 DNA 检测,必要时与感染科医师共同制定监测及治疗方案^[7]。以下情况禁忌使用利妥昔单抗:对利妥昔单抗的任何组分或鼠蛋白过敏、严重的活动性感染(如肝炎、结核)、严重的免疫应答损害(如低 IgM 血症)、严重心力衰竭或心律失常、妊娠期及哺乳期患者^[38]。

其他生物制剂在天疱疮治疗中的应用尚处于探索阶段,本指南暂不涉及。

(七)如何应用免疫抑制剂治疗天疱疮?

推荐意见:

1. 免疫抑制剂可与激素联用治疗中重度天疱疮,若考虑应用免疫抑制剂,推荐吗替麦考酚酯(每次 1 g, 2 次/d)为一线选择。(证据级别 1b,强推荐)

2. 其他免疫抑制剂也可作为治疗天疱疮的选择,如硫唑嘌呤($2 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或甲氨蝶呤($10 \sim 20 \text{ mg/周}$),环磷酰胺仅建议用于对常规治疗效果欠佳的天疱疮患者。(证据级别4,弱推荐)

3. 需密切监测并及时处理免疫抑制剂的不良反应如感染、骨髓抑制、肝肾损伤、胃肠道反应、诱发肿瘤等。(证据级别4,强推荐)

对于中重度天疱疮患者,早期应用免疫抑制剂,有助于激素减量、减少激素的累积剂量,并降低复发率。免疫抑制剂起效通常需要数周,若考虑应用免疫抑制剂,建议在治疗开始时即应用。对于轻度天疱疮,也可在激素治疗的基础上加用免疫抑制剂^[39]。

国际上已有多部指南与共识将吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤均推荐为一线的免疫抑制剂^[5,40-41]。虽然硫唑嘌呤有助于激素减量,但对于巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因突变引起的TPMT活性下降以及NUDT15基因突变的患者,存在造成严重骨髓抑制的风险^[42]。使用硫唑嘌呤前,建议进行TPMT和NUDT15基因型检测及TPMT活性检测,对于存在异常的患者慎用,或减少剂量或选用其他治疗方案。考虑到我国部分医疗机构尚不具备检测条件,不建议未进行检测的情况下将硫唑嘌呤作为免疫抑制剂的一线选择。如果使用硫唑嘌呤,建议用药开始后的前3个月每周进行血常规、肝功能检查,之后每2~3个月检查1次血常规、肝功能,尤其需要警惕严重的骨髓抑制^[1,43]。

因此,若考虑应用免疫抑制剂,综合有效性与安全性,推荐吗替麦考酚酯为一线选择(初始剂量为每次0.5 g,2次/d,每周增加0.5 g/d,目标剂量为每次1 g,2次/d;若病情严重,也可开始即给予目标剂量)^[41],也可考虑使用硫唑嘌呤($2 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或甲氨蝶呤($10 \sim 20 \text{ mg/周}$),环磷

酰胺仅建议用于对常规治疗效果欠佳的天疱疮患者^[23,44]。需密切监测并及时处理免疫抑制剂的不良反应如感染、骨髓抑制、肝肾损伤、胃肠道反应、诱发肿瘤等^[45],每种免疫抑制剂的推荐剂量及须注意的不良反应或事项详见表5。

对于激素联合免疫抑制剂治疗的患者,减量过程中建议先减激素,自泼尼松 $\leq 10 \text{ mg/d}$ 起,仍保持病情稳定6~12个月,免疫抑制剂也可逐渐减量;若治疗中出现免疫抑制剂相关不良反应,建议根据不良反应的严重程度减量或停用免疫抑制剂^[11,14,48]。

(八)天疱疮还有哪些其他系统治疗方法?

推荐意见:

1. 推荐IVIG与其他系统治疗联合治疗天疱疮,推荐方案: $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用3~5 d,如病情未缓解,可每月使用1次(3~5 d),直至病情控制。(证据级别1b,弱推荐)

2. 对常规治疗效果欠佳的天疱疮患者(尤其重度患者),在激素和/或利妥昔单抗和/或免疫抑制剂的基础上,可以考虑血浆置换或免疫吸附。(证据级别4,弱推荐)

一项随机对照试验纳入了61例应用激素(泼尼松 $\geq 20 \text{ mg/d}$)效果欠佳的寻常型和落叶型天疱疮患者,加用IVIG $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用5 d,可显著延长患者维持目前治疗方案(即无须更换为其他治疗方案)的时间^[49]。推荐以下情况时,使用IVIG与其他系统治疗联合治疗天疱疮:①常规治疗效果欠佳,尤其对于中重度天疱疮;②有激素、利妥昔单抗或免疫抑制剂使用禁忌;③合并感染或存在较大感染风险。推荐方案: $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用3~5 d,如病情未缓解,可每月使用1次(3~5 d),直至病情控制。需注意的是,血浆置换可消除免疫球蛋白,IVIG之后不宜立即进行血浆置换治疗。IVIG治疗

表5 免疫抑制剂的推荐剂量及须注意的不良反应或事项

免疫抑制剂	推荐剂量	须注意的不良反应或事项
吗替麦考酚酯	初始剂量:每次0.5 g,2次/d,每周增加0.5 g/d 目标剂量:每次1 g,2次/d (若病情严重,也可开始即给予目标剂量)	胃肠道反应、骨髓抑制、致畸性、感染等
硫唑嘌呤	初始剂量:50 mg/d,每月增加50 mg/d 目标剂量: $2 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (不超过150 mg/d)	胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常等;使用硫唑嘌呤前,建议进行巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)和NUDT15基因型检测及TPMT活性检测
甲氨蝶呤	初始剂量:5~7.5 mg/周,每周增加2.5~5 mg 目标剂量:10~20 mg/周 (若病情严重,也可开始即给予目标剂量)	胃肠道反应、骨髓抑制、致畸性、肝毒性等;必要时监测Ⅲ型前胶原氨基端肽,以发现早期的肝纤维化 ^[7,46] ;每次给药后次日补充5 mg叶酸
环磷酰胺	口服: $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注:每2周1次,每次0.5 g,连用3个月	骨髓抑制、出血性膀胱炎、生殖毒性、诱发肿瘤等;可采取水化、膀胱冲洗、美司钠等预防出血性膀胱炎 ^[47] ;累积剂量达到12 g时建议换为其他治疗 ^[7]

可能出现发热、皮疹、头痛、恶心等不良反应。对人免疫球蛋白过敏、有其他严重过敏史者或有抗 IgA 抗体的选择性 IgA 缺乏者,禁忌使用 IVIG。

血浆置换和免疫吸附均有快速清除血浆中致病抗体的作用,适用于对常规治疗效果欠佳的天疱疮患者(尤其重度患者)。血浆置换和免疫吸附需在血液净化医师的指导下进行,且需与激素和/或利妥昔单抗和/或免疫抑制剂联合应用,以实现疾病控制和缓解^[7]。一项日本的回顾性研究纳入了 5 例常规治疗效果欠佳的中重度天疱疮患者,接受双重滤过血浆置换治疗(每周 2 次,累计 5 次),PDAI、天疱疮抗体滴度较治疗前均显著下降,未观察到不良反应^[50]。相较于血浆置换,免疫吸附对致病抗体的清除更具有选择性,不需要外源性血浆,可减少相关不良反应的发生^[2,51]。一项纳入 72 例初治、复发或慢性活动的寻常型和落叶型天疱疮患者的多中心随机对照试验^[52]显示,在激素联合免疫抑制剂治疗的基础上联用免疫吸附(连用 4 d 为 1 个治疗周期,每周期间隔 3 周,共使用 2~4 周期),相较于激素联合免疫抑制剂治疗,两组患者治疗过程中完全缓解的时间差异无统计学意义,但联用免疫吸附组患者激素累积剂量更低。事后分析显示,对于基线 PDAI ≥ 15 分的患者,联用免疫吸附有更快实现疾病缓解的趋势^[52]。然而,联用免疫吸附组患者重度不良事件的发生率更高。需注意的是,血浆中致病抗体的快速清除,可能导致更多致病抗体产生,因此,在末次血浆置换或免疫吸附后,可考虑加用 IVIG 治疗,以避免抗体滴度反弹^[50]。

综上,天疱疮的治疗需结合患者病情严重程度、合并疾病、身体状态、治疗相关的不良反应等因素综合选择方案,治疗流程图详见图 1。

(九)如何对天疱疮患者进行日常管理和随访?

推荐意见:

1. 天疱疮患者日常管理中,建议关注外用药物、皮肤黏膜护理、生活方式干预、心理支持和社群支持等。(证据级别 5,强推荐)

2. 建议对天疱疮患者规律随访,以评估治疗的有效性和安全性,并动态调整治疗方案。(证据级别 5,强推荐)

天疱疮患者主要在皮肤科明确诊断和接受治疗,必要时需要口腔科、眼科、妇产科、内科、营养科、疼痛科、骨科、重症医学科、急诊科等多学科共同参与疾病管理^[1]。2023 年,中国医师协会皮肤科医师分会组织相关领域专家,撰写了《天疱疮患者

健康教育共识(2023 版)》^[1],该共识详细阐释了如何使用激素、抗生素等外用药物治疗天疱疮,浸浴疗法和疱病清创的适应证和操作方法,皮肤和黏膜疼痛及皮肤瘙痒的处理方法,以及天疱疮患者在日常生活中的注意事项等,为天疱疮患者的日常管理提供了参考。

此外,局部外用激素、钙调磷酸酶抑制剂或病损内注射激素,有助于口腔黏膜损害的缓解。若患者因食管黏膜受累或系统应用激素等原因存在营养问题,可由营养科医师给出营养管理建议。在使用激素、利妥昔单抗、免疫抑制剂等系统治疗的过程中,不建议接种活疫苗^[11]。此外,除关注病情本身,随访过程中也应给予患者心理支持,条件允许时,可鼓励患者参与社群支持等^[48]。

天疱疮患者的随访应重点评估病情严重程度、对治疗的反应以及治疗相关的不良反应等,随访频率也应结合以上因素综合确定。一般来说,初始治疗阶段建议每 1~2 周随访 1 次。维持治疗阶段,当泼尼松 ≥ 40 mg/d 时,可每 2 周随访 1 次,之后可逐渐调整至每 1~2 个月随访 1 次。当患者达到最小量治疗后,可每 3~6 个月随访 1 次。建议对天疱疮患者规律随访,定期评估病情严重程度和疾病活动度,并参考表 3 选择检查项目,以评估治疗的有效性和安全性,并动态调整治疗方案。

(十)天疱疮的复发如何处理?

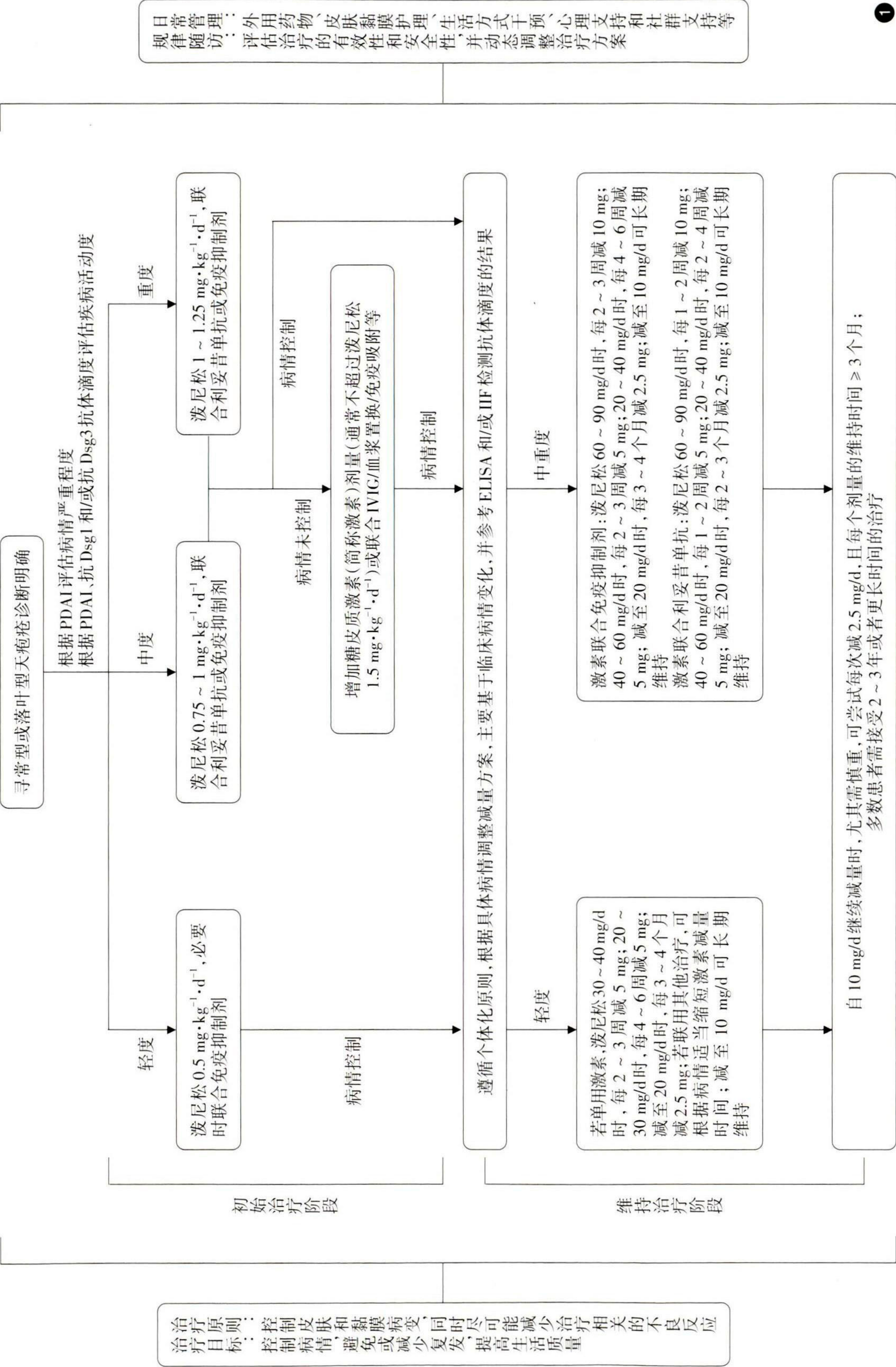
推荐意见:

1. 应用激素联合利妥昔单抗的患者,在激素治疗过程中,若距离上次输注利妥昔单抗的间隔时间 ≥ 6 个月时出现复发,可静脉输注利妥昔单抗 500 mg 1 次,必要时调整激素剂量。(证据级别 5,强推荐)

2. 在激素治疗过程中,若病情复发,通常建议将激素剂量调整至目前剂量的前两个治疗剂量,并密切监测病情,必要时适当放缓激素减量速度。若调整激素剂量 2 周后仍未控制病情,需尽快全面评估,必要时将激素剂量调整至初始治疗阶段的水平。(证据级别 5,强推荐)

已实现疾病控制的天疱疮患者,在激素治疗过程中,若 1 个月内出现 < 3 个新病灶,首先加强外用强效激素;若病情波动,或 1 个月内出现 ≥ 3 个新病灶,但在 1 周内能自然愈合,建议将激素剂量调整至目前剂量的前一个治疗剂量^[48]。

在激素治疗过程中病情复发的患者,若仅采用激素单药治疗,建议加用利妥昔单抗或免疫抑制



注: PDAI, 天疱疮疾病面积指数; Dsg, 桥粒芯糖蛋白; IVIG, 静脉输注免疫球蛋白; ELISA, 酶联免疫吸附试验; IIF, 间接免疫荧光

图 1 天疱疮治疗流程图

剂^[7,38],必要时调整激素剂量。若已经应用激素联合免疫抑制剂治疗,可考虑换用另外一种免疫抑制剂或换用利妥昔单抗^[2,11,38],必要时调整激素剂量。选择激素联合利妥昔单抗的患者,若距离上次输注利妥昔单抗的间隔时间 < 6 个月时出现复发,需根据临床评估调整激素剂量;若间隔时间 ≥ 6 个月时出现复发,可静脉输注利妥昔单抗 500 mg 1 次,必要时调整激素剂量^[11,53]。关于激素治疗过程中病情复发患者激素剂量的调整,通常建议将激素剂量调整至目前剂量的前两个治疗剂量,并密切监测病情,必要时适当放缓激素减量速度^[7]。若调整激素剂量 2 周后仍未控制病情,需尽快全面评估,必要时将激素剂量调整至初始治疗阶段的水平。

已经停用激素的患者,若出现病情活动(波动或复发等),须尽快全面评估,确定后续治疗方案。频繁复发的患者,在激素联合利妥昔单抗或免疫抑制剂的基础上,可加用 IVIG^[54]。

(十一)特殊人群中天疱疮治疗上有何注意事项?

推荐意见:

1. 儿童天疱疮的治疗首选激素(泼尼松 $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,通常不超过 60 mg/d),与成人相比,尤其需关注生长障碍、白内障等激素相关不良反应。(证据级别 4,弱推荐)

2. 妊娠期天疱疮的治疗应兼顾病情严重程度以及治疗选择对母亲和胎儿的影响,首选应用激素,哺乳期天疱疮患者的药物选择基本同妊娠期天疱疮患者。(证据级别 4,弱推荐)

3. 老年天疱疮的治疗除病情严重程度外,需关注患者的身体状态和合并疾病等,综合决定治疗方案,必要时需适当降低系统治疗的强度(通常不超过泼尼松 60 mg/d)。(证据级别 4,弱推荐)

儿童天疱疮的治疗首选激素(泼尼松 $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,通常不超过 60 mg/d),对于中重度患者建议联合免疫抑制剂(吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等)或利妥昔单抗,必要时加用 IVIG^[55]。儿童患者应用激素时,应根据年龄、体重、病情严重程度和患儿对治疗的反应等决定治疗方案,与成人相比,尤其需关注生长障碍、白内障等不良反应^[27,56]。新生儿天疱疮是由患病母亲的自身抗体经胎盘进入胎儿体内所致,具有自限性,常在 1 个月内自行缓解,可外用激素治疗^[57]。

对于妊娠期天疱疮患者,建议由皮肤科医师联合产科及儿科共同决定治疗方案,治疗应兼顾病情

严重程度,以及治疗选择对母亲和胎儿的影响,首选应用激素,对于中重度患者联合 IVIG、血浆置换等^[58]。一项系统评价报道了 51 例寻常型天疱疮母亲与其 62 例新生儿的结局,32 例母亲出现妊娠期天疱疮的发生或加重,23 例新生儿出现新生儿天疱疮的表现或仅有血清天疱疮抗体阳性,16 例新生儿出现了其他并发症^[58]。哺乳期天疱疮患者的药物选择基本同妊娠期天疱疮患者^[59]。对于哺乳期患者,维持剂量的激素对婴儿一般无严重不良影响,可正常哺乳,但用药后 4 h 内不建议哺乳^[59]。若患者泼尼松 $\geq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,不建议哺乳^[27]。妊娠期及哺乳期患者禁忌使用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、环磷酰胺^[46-47,59-60]。

对于老年天疱疮患者,除病情严重程度外,需关注患者身体状态和合并疾病等,综合决定治疗方案,必要时适当降低系统治疗的强度(通常不超过泼尼松 60 mg/d)^[61-62]。应加强疾病的日常管理,重视治疗相关不良反应的监测、预防和处理,尤其需关注感染、失能等^[63]。

(十二)特殊类型天疱疮在治疗上有何注意事项?

推荐意见:

1. 特殊类型天疱疮治疗尚无一致意见,需遵循个体化原则。增殖型天疱疮治疗首选激素,必要时可联合免疫抑制剂。(证据级别 4,弱推荐)

2. 红斑型天疱疮患者应注意防晒,治疗首选较低剂量激素,必要时联合免疫抑制剂,若病情严重,可考虑利妥昔单抗。(证据级别 5,弱推荐)

3. 副肿瘤性天疱疮患者应重视合并肿瘤的筛查与评估,对于有可能切除的肿瘤及时进行完整的手术切除。治疗首选激素,必要时联合免疫抑制剂或利妥昔单抗。伴有闭塞性细支气管炎的患者,建议与相关科室医师协作治疗。(证据级别 5,强推荐)

特殊类型天疱疮仅有小样本研究及个案报道,其治疗尚无一致意见,需遵循个体化原则。增殖型天疱疮是寻常型天疱疮的变异型,好发于皱褶部位,治疗首选激素,必要时可联合免疫抑制剂^[64],局部治疗可考虑皮损内注射激素、手术切除等^[65]。红斑型天疱疮是落叶型天疱疮的变异型,好发于脂溢部位,可兼具落叶型天疱疮和红斑狼疮的特征,患者应注意防晒,相较于寻常型和落叶型天疱疮,红斑型天疱疮通常对治疗敏感,治疗首选较低剂量激素,必要时联合免疫抑制剂,若病情严重,可考虑利

妥昔单抗^[66-67]。

IgA 天疱疮常表现为躯干、四肢的水疱、脓疱,水疱、脓疱可融合成环状,约 2/3 的患者伴有瘙痒,一项纳入 137 例 IgA 天疱疮患者的系统评价显示,25 例(18.2%)患者合并淋巴增殖性疾病或实体恶性肿瘤(IgA 单克隆丙种球蛋白病最常见,为 13 例),9 例(6.6%)合并溃疡性结肠炎^[68]。应重视对合并疾病的筛查,治疗上首选氨苯砞,也可联合或单独应用激素。

疱疹样天疱疮常表现为躯干、四肢的环形或多环形红斑,有针尖至绿豆大小水疱,绝大多数患者伴有瘙痒,易误诊为疱疹样皮炎、大疱性类天疱疮或线状 IgA 大疱性皮肤病,治疗首选激素,必要时联合氨苯砞或柳氮磺胺吡啶(若有条件,建议用药前检测葡萄糖-6-磷酸脱氢酶水平)^[69-71]。

药物性天疱疮指药物所诱发的天疱疮,常见的诱发药物包括青霉胺、卡托普利等^[1]。一项纳入 170 例药物性天疱疮患者的系统评价显示,约 1/4 的患者仅需停用致病药物即可控制病情,多数患者需要应用激素和/或免疫抑制剂等治疗^[10]。

副肿瘤性天疱疮表现为严重而顽固的疼痛性黏膜糜烂、多形性皮损、合并肿瘤(尤其是血液系统肿瘤),常伴有其他系统损害(如闭塞性细支气管炎、重症肌无力)等^[1]。建议皮肤科医师必要时与相关科室联合对副肿瘤性天疱疮患者进行多学科诊疗。应重视合并肿瘤的筛查与评估,对于有可能切除的肿瘤及时进行完整的手术切除。治疗首选激素,必要时联合免疫抑制剂或利妥昔单抗^[72]。伴有闭塞性细支气管炎的患者常预后不良,建议与相关科室医师协作治疗。

三、展望

本指南在结合证据情况等因素的基础上,对天疱疮诊断和治疗的 12 个临床问题形成了 30 条推荐意见。受限于该疾病的少见及重症的特性,关于该疾病高质量的临床研究较少,导致本指南的制订工作具有挑战性,但最终在指南工作组全体成员的共同努力下,严格按照指南制订方法完成了制订。相信本指南的制订和发布,有助于为天疱疮的诊断和治疗提供参考并有效指导临床实践。除本指南提到的治疗方法外,近年来涌现出的多种新型治疗方法有着潜在的应用前景,包括其他 CD20 单抗(如 Ofatumumab)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、嵌

合自身抗体受体 T(CAAR-T)细胞治疗、新生儿 Fc 受体(FcRn)抑制剂等,在未来可能会为天疱疮的治疗提供更多选择^[73-74]。为了更好地指导临床实践,未来需要更多的高质量临床研究,对药物选择的种类、剂量、使用时间、减量方案、联用方案,以及新型治疗方法等方面进一步探索。

免责声明:本指南的内容仅代表参与制订的专家对天疱疮诊断和治疗的指导意见,供临床医师参考。尽管专家们进行了广泛的意见征询和讨论,但仍有一定的局限性。天疱疮的治疗需遵循个体化原则,本指南所提供的建议并非强制性意见,与本指南不一致的做法并不意味着错误或不当。临床实践中仍存在诸多问题需要探索,正在进行和未来开展的临床研究将提供进一步的证据。随着临床经验的积累和治疗手段的涌现,未来需要对本指南定期修订、更新,为天疱疮患者带来更多临床获益。

指导委员会:晋红中(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、王刚(空军军医大学西京皮肤医院)、高兴华(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科)、陆前进(中国医学科学院皮肤病医院)、张福仁(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、潘萌(上海交通大学医学院附属瑞金医院皮肤科)、左亚刚(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、陈耀龙(中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元 兰州大学基础医学院)

指南专家组(按姓名拼音排序):陈爱军(重庆医科大学附属第一医院皮肤科)、陈丽萌(中国医学科学院北京协和医院肾内科)、陈伟(中国医学科学院北京协和医院临床营养科)、崔勇(中日友好医院皮肤科)、党宁宁(山东省立医院皮肤科)、高兴华(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科)、郭春岚(中国医学科学院北京协和医院口腔科)、纪超(福建医科大学附属第一医院皮肤科)、蒋献(四川大学华西医院皮肤性病科)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、康晓静(新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科)、李丽(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、李玉叶(昆明医科大学第一附属医院皮肤科)、刘晓明(华中科技大学协和深圳医院皮肤科)、鲁严(南京医科大学第一附属医院皮肤科)、陆前进(中国医学科学院皮肤病医院)、潘萌(上海交通大学医学院附属瑞金医院皮肤科)、孙青(山东大学齐鲁医院皮肤科)、陶娟(华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤性病科)、王刚(空军军医大学西京皮肤医院)、王再兴(安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科)、吴文育(复旦大学附属华山医院皮肤科)、肖嵘(中南大学湘雅二医院皮肤科)、肖汀(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科)、肖新华(中国医学科学院北京协和医院内分泌科)、杨斌(南方医科大学皮肤病医院)、张福仁(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、张翰林(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、左亚刚(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)

指南方法组:刘辉(兰州大学基础医学院循证医学中心)、贺洪峰(兰州大学公共卫生学院)

证据评价组:卢心怡(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、张钰乔(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、张翰林(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、唐珂韵(中国

医学科学院北京协和医院皮肤科)

秘书组:卢心怡(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)、张钰乔(中国医学科学院北京协和医院皮肤科)

外审组:李薇(四川大学华西医院皮肤性病科)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤性病科)、王亮春(中山大学孙逸仙纪念医院皮肤科)

执笔者:张翰林、左亚刚、晋红中

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突。本指南的制订未接受任何企业的赞助

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会皮肤科医师分会, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 天疱疮患者健康教育共识(2023 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023; e20230123. doi:10.35541/cjd.20230123.
- [2] Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus [J]. Lancet, 2019, 394 (10201): 882 - 894. doi: 10.1016/S0140 - 6736 (19) 31778-7.
- [3] 张晓, 朱冠男, 张少龙, 等. 182 例天疱疮患者合并感染状况的回顾分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (1): 8-12. doi: 10.35541/cjd.20190382.
- [4] 国家卫生健康委, 科技部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第二批罕见病目录的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2023, 238 (9): 11-14.
- [5] Zhao W, Wang J, Zhu H, et al. Comparison of guidelines for management of pemphigus: a review of systemic corticosteroids, rituximab, and other immunosuppressive therapies [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61 (3): 351 - 362. doi: 10.1007/s12016-021-08882-1.
- [6] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫疾病亚专业委员会. 寻常型天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49 (11): 761-765. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.11.01.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会. 寻常型天疱疮诊断和治疗专家建议(2020)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (1): 1-7. doi: 10.35541/cjd.20190703.
- [8] Zhang J, Huang X, Zhang Z, et al. Clinical observation of different doses of rituximab for the treatment of severe pemphigus: a single-center prospective cohort study [J]. J Am Acad Dermatol, 2023, 88 (2): 500-502. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.1187.
- [9] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (10): 697-703. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [10] Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, et al. Drug - induced pemphigus: a systematic review of 170 patients [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107299. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107299.
- [11] Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82 (3): 575 - 585. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- [12] Chowdhury J, Datta PK, Chowdhury SN, et al. A clinicopathological study of pemphigus in Eastern India with special reference to direct immunofluorescence [J]. Indian J Dermatol, 2016, 61 (3): 288-294. doi: 10.4103/0019-5154.182422.
- [13] 闫言, 徐浩翔, 晋红中, 等. ELISA 技术检测寻常型天疱疮桥粒芯蛋白 3 抗体水平研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2011, 40 (9): 529-531. doi: 10.3969/j.issn.1000-4963.2011.09.005.
- [14] Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease. Japanese guidelines for the management of pemphigus [J]. J Dermatol, 2014, 41 (6): 471 - 486. doi: 10.1111/1346 - 8138.12486.
- [15] Endo H, Rees TD, Matsue M, et al. Early detection and successful management of oral pemphigus vulgaris: a case report [J]. J Periodontol, 2005, 76 (1): 154-160. doi: 10.1902/jop.2005.76.1.154.
- [16] Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, et al. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score [J]. JAMA Dermatol, 2014, 150 (3): 266-272. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8175.
- [17] Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index [J]. J Dermatol, 2014, 41 (11): 969-973. doi: 10.1111/1346-8138.12649.
- [18] Hébert V, Boulard C, Houivet E, et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139 (1): 31 - 37. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.042.
- [19] Rosenbach M, Murrell DF, Bystryk JC, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129 (10): 2404-2410. doi: 10.1038/jid.2009.72.
- [20] Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard - Dahan C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus [J]. Br J Dermatol, 2016, 175 (1): 142-149. doi: 10.1111/bjd.14405.
- [21] Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels [J]. Br J Dermatol, 2001, 144 (4): 775-780. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04132.x.
- [22] Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, et al. Desmoglein 1 and 3 enzyme - linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21 (10): 1319 - 1324. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02254.x.
- [23] Lee MS, Yeh YC, Tu YK, et al. Network meta-analysis-based comparison of first - line steroid - sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85 (1): 176 - 186. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.028.
- [24] Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short - term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10083): 2031 - 2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
- [25] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018 年) [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12 (1): 1-7. doi: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.01.001.
- [26] Mignard C, Maho - Vaillant M, Golinski ML, et al. Factors associated with short-term relapse in patients with pemphigus who receive rituximab as first-line therapy: a post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Dermatol, 2020, 156 (5): 545-552. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0290.
- [27] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39 (4): 289 - 296. doi: 10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029.
- [28] Chovatiya R, Silverberg JL. Association of pemphigus and pemphigoid with osteoporosis and pathological fractures [J].

- Arch Dermatol Res, 2020,312(4):263-271. doi: 10.1007/s00403-019-02010-y.
- [29] Patel PM, Amber KT. The risk of *Pneumocystis pneumonia* in patients of autoimmune blistering disease-reply to letter entitled "Pemphigus management guidelines: a life-saving perspective" [J]. J Am Acad Dermatol, 2021,85(5):e289. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.106.
- [30] Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris [J]. N Engl J Med, 2021,384(24):2295-2305. doi: 10.1056/NEJMoa2028564.
- [31] Russo I, Miotto S, Saponeri A, et al. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study [J]. Expert Opin Biol Ther, 2020,20(6):673-678. doi: 10.1080/14712598.2020.1727440.
- [32] Zhou X, Zhan T, Xu X, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a cohort study [J]. J Dermatolog Treat, 2024,35(1):2302071. doi: 10.1080/09546634.2024.2302071.
- [33] Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder [J]. J Am Acad Dermatol, 2002,47(5):785-788. doi: 10.1067/mjd.2002.126273.
- [34] Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, et al. Sustained remission without corticosteroids among patients with pemphigus who had rituximab as first-line therapy: follow-up of the Ritux 3 Trial [J]. JAMA Dermatol, 2024,160(3):290-296. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.5679.
- [35] Kridin K, Mruwat N, Amber KT, et al. Risk of infections in patients with pemphigus treated with rituximab vs. azathioprine or mycophenolate mofetil: a large-scale global cohort study [J]. Br J Dermatol, 2023,188(4):499-505. doi: 10.1093/bjd/ljac118.
- [36] Chang Y, Chen X, Wang M, et al. A 10-year retrospective cohort analysis of rituximab for the treatment of pemphigus in a Chinese population [J]. J Am Acad Dermatol, 2021,85(6):1643-1645. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.062.
- [37] 张春燕, 邢丽秋, 钟蕾, 等. 2003-2019 年北京市利妥昔单抗不良反应报告分析 [J]. 中国新药杂志, 2020,29(18):2157-2160. doi: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.18.020.
- [38] Daneshpazhooh M, Balighi K, Mahmoudi H, et al. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients [J]. Dermatol Ther, 2019,32(5):e13016. doi: 10.1111/dth.13016.
- [39] Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020,34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
- [40] Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013,27(10):1285-1292. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x.
- [41] Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial [J]. J Invest Dermatol, 2010,130(8):2041-2048. doi: 10.1038/jid.2010.91.
- [42] Zhou X, Cheng L, Wang Y, et al. Effect of NUDT15 polymorphisms on early hematological safety of low-dose azathioprine in Chinese patients with pemphigus vulgaris: a prospective cohort study [J]. J Dermatol, 2022,49(4):402-410. doi: 10.1111/1346-8138.16265.
- [43] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021,54(2):116-121. doi: 10.35541/cjd.20200469.
- [44] Kolla A, Shah P, Cymerman R, et al. Assessing the use of methotrexate as an alternate therapy for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus [J]. Dermatol Ther, 2022,35(8):e15661. doi: 10.1111/dth.15661.
- [45] 高奥, 郭代红, 姚翀, 等. 4826 例免疫抑制剂及相关器官移植用药致药品不良反应自发报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020,20(4):484-488. doi: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.04.026.
- [46] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 甲氨蝶呤治疗免疫相关性皮肤病专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021,54(5):382-390. doi: 10.35541/cjd.20200796.
- [47] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病学组. 环磷酰胺治疗自身免疫性皮肤病中国专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021,54(9):765-770. doi: 10.35541/cjd.20210039.
- [48] Chu CY, Lee CH, Lee HE, et al. Taiwanese dermatological association (TDA) consensus for the management of pemphigus [J]. J Formos Med Assoc, 2023,122(7):540-548. doi: 10.1016/j.jfma.2022.12.005.
- [49] Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus [J]. J Am Acad Dermatol, 2009,60(4):595-603. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.052.
- [50] Higashihara T, Kawase M, Kobayashi M, et al. Evaluating the efficacy of double-filtration plasmapheresis in treating five patients with drug-resistant pemphigus [J]. Ther Apher Dial, 2017,21(3):243-247. doi: 10.1111/1744-9987.12557.
- [51] Schmidt E, Zillikens D. Immunoadsorption in dermatology [J]. Arch Dermatol Res, 2010,302(4):241-253. doi: 10.1007/s00403-009-1024-9.
- [52] van Beek N, Eming R, Reuss A, et al. Efficacy and safety of adjuvant immunoadsorption in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus (IA-Pem Study): a multicentre randomized controlled trial [J]. Br J Dermatol, 2024,190(5):657-667. doi: 10.1093/bjd/ljad489.
- [53] Nosrati A, Hodak E, Mimouni T, et al. Treatment of pemphigus with rituximab: real-life experience in a cohort of 117 patients in Israel [J]. Dermatology, 2021,237(3):450-456. doi: 10.1159/000513515.
- [54] Ahmed AR, Kalesinskas M, Kaveri SV. Restoring immune tolerance in pemphigus vulgaris [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024,121(5):e2317762121. doi: 10.1073/pnas.2317762121.
- [55] Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, et al. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature [J]. Dermatology, 2010,221(1):13-16. doi: 10.1159/000287254.
- [56] Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017 [J]. Br J Dermatol, 2017,177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930.
- [57] Foster ML, Spaulding RT, Schadt CR. Neonatal pemphigus vulgaris [J]. JAMA Dermatol, 2021,157(2):220. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3990.
- [58] Lan Y, Zhang H, Jin H. Pregnancy in pemphigus vulgaris: a systematic review [J]. Am J Reprod Immunol, 2024,91(1):e13813. doi: 10.1111/aji.13813.
- [59] Kushner CJ, Concha J, Werth VP. Treatment of autoimmune bullous disorders in pregnancy [J]. Am J Clin Dermatol, 2018,19(3):391-403. doi: 10.1007/s40257-018-0342-0.
- [60] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病专业委员会. 吗替麦考酚酯治疗免疫相关性皮肤病专家建议 [J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(11):869-874. doi: 10.35541/cjd.20200306.
- [61] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员. 大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议 [J]. 中华皮肤科杂志, 2016,49(6):384-387. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.06.003.

- [62] Tehranchi-Nia Z, Qureshi TA, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris in older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 1998,46(1):92-94. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01020.x.
- [63] Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M, Le Roux-Villet C, et al. Pemphigus in elderly adults: clinical presentation, treatment, and prognosis [J]. J Am Geriatr Soc, 2012,60(6):1185-1187. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03987.x.
- [64] Zarea I, Sellami A, Bouguerra C, et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011,25(10):1160-1167. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03939.x.
- [65] Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, et al. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas) [J]. Clin Dermatol, 2015,33(4):471-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.011.
- [66] Pritchett EN, Hejazi E, Cusack CA. Pruritic, pink scaling plaques on the face and trunk. Pemphigus erythematosus [J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(10): 1123 - 1124. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2103.
- [67] Hobbs LK, Noland MB, Raghavan SS, et al. Pemphigus erythematosus: a case series from a tertiary academic center and literature review [J]. J Cutan Pathol, 2021,48(8):1038-1050. doi: 10.1111/cup.13992.
- [68] Kridin K, Patel PM, Jones VA, et al. IgA pemphigus: a systematic review [J]. J Am Acad Dermatol, 2020,82(6):1386-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.059.
- [69] Wang YM, Mao XM, Zhao WL, et al. The clinical, immunological and pathological features for relapse of pemphigus herpetiformis: a univariate analysis of 26 cases [J]. Br J Dermatol, 2020,182(3):802-804. doi: 10.1111/bjd.18518.
- [70] Costa L, Cappel MA, Keeling JH. Clinical, pathologic, and immunologic features of pemphigus herpetiformis: a literature review and proposed diagnostic criteria [J]. Int J Dermatol, 2019, 58(9):997-1007. doi: 10.1111/ijd.14395.
- [71] Laws PM, Heelan K, Al-Mohammed F, et al. Pemphigus herpetiformis: a case series and review of the literature [J]. Int J Dermatol, 2015,54(9):1014-1022. doi: 10.1111/ijd.12582.
- [72] Antiga E, Bech R, Maglie R, et al. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023,37(6):1118-1134. doi: 10.1111/jdv.18931.
- [73] Zhang X, Xiao Y, Li X, et al. Ofatumumab subcutaneous injection successfully treated patients with pemphigus vulgaris relapse post rituximab [J]. J Dermatol, 2024,51(7):1026-1030. doi: 10.1111/1346-8138.17108.
- [74] Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 2 - emerging therapies [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019,15(10):1061-1071. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672539.
- (收稿日期:2024-04-25)
(本文编辑:朱思维)

· 广告目次 ·

璇美 富马酸依美斯汀缓释胶囊	四川德峰药业有限公司	封二
薇诺娜®重组胶原蛋白修护液体敷料	云南贝泰妮健康科技有限公司	封三
适乐肤 积雪草舒缓高保湿洁面乳	欧莱雅(中国)有限公司	封四
德菲林®重组胶原蛋白软膏敷料	西安德诺海思医疗科技有限公司	对封二
华邦制药 皮肤科产品集	重庆华邦制药有限公司	对目次1
颜伊施®皮肤屏障修护系列	上海颜伊施生物科技有限公司	目次4a
武罗®乳酸依沙吡啶溶液	河北武罗药业有限公司	目次4b
康芙美®舒缓保湿特护乳、甘草精华液	珠海丽阳生物科技有限公司	886a
希必可®阿布昔替尼片	辉瑞投资有限公司	886b
喜美恩 水杨酸控油去屑洗发水/头皮保湿修护精华露	浙江喜美恩健康管理有限公司	896a
艾夫吉夫®外用重组人酸性成纤维细胞生长因子	上海腾瑞制药股份有限公司	896b
适用于损容性皮肤的部分“临床观察”产品	深圳市哈喽云医科技有限公司	916a
欣比克®本维莫德乳膏	广东中昊药业有限公司	916b
仙琚®丙酸氟替卡松乳膏	浙江仙琚制药股份有限公司	930a
参归生发酊、丁香罗勒油乳膏	杭州万邦天诚药业有限公司	930b
曲泰斯 皮炎诊断贴剂(24)	金赛药业	950a
乾佰纳 疤痕平	哈尔滨乾佰纳生物药业有限公司	950b
敏白灵 清透防晒乳	深圳市敏白灵生物科技有限公司	954a
雅漾 三重专研舒缓霜	皮尔法伯(上海)化妆品贸易有限公司	954b
性传播疾病(STD)快速检测系列	艾康生物技术(杭州)有限公司	967a