

副肿瘤性天疱疮诊疗 中国专家共识(2025 版)

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

通信作者: 晋红中, Email: jinhongzhong@263.net; 王刚, Email: wanggangxjyy@163.com

【摘要】 天疱疮是一种自身免疫性大疱性疾病, 副肿瘤性天疱疮(PNP)是天疱疮的特殊亚型。PNP临床特点主要包括严重而顽固的疼痛性黏膜糜烂和溃疡、多形性皮损、合并肿瘤, 常伴有其他系统损害(如闭塞性细支气管炎), 多数患者对治疗反应差, 严重者危及生命。PNP的诊疗涉及皮肤科、口腔科、肿瘤科、血液科、呼吸科、外科、麻醉科、全科医学科和重症医学科等多个科室。相关学术组织召集相关领域专家制订本共识, 基于国内PNP的诊疗现状拟定了PNP诊断的中国标准, 并针对皮肤黏膜损害、肿瘤、闭塞性细支气管炎以及并发症等方面提出了治疗建议, 为PNP的诊断和治疗提供指导。

【关键词】 天疱疮; 副肿瘤性天疱疮; 肿瘤; 闭塞性细支气管炎; 罕见病; 诊断; 治疗; 专家共识

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(2022YFC3601800); 国家临床重点专科建设项目; 北京市自然科学基金(7242109); 北京市临床重点专科建设项目

DOI: 10.35541/cjd.20240569

Expert consensus on the diagnosis and treatment of paraneoplastic pemphigus in China (2025 version)

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

Corresponding authors: Jin Hongzhong, Email: jinhongzhong@263.net; Wang Gang, Email: wanggangxjyy@163.com

【Abstract】 Pemphigus is an autoimmune bullous disease, and paraneoplastic pemphigus (PNP) is a unique subtype of pemphigus. Clinical characteristics of PNP mainly include severe and refractory painful erosions and ulcers of the mucosa, polymorphous skin lesions, and comorbid neoplasms, often accompanied by other systemic involvement (such as bronchiolitis obliterans). Most patients respond poorly to treatment, and in severe cases, it is life-threatening. The diagnosis and treatment of PNP involves dermatology, stomatology, oncology, hematology, respiratory medicine, surgery, anesthesiology, general internal medicine, intensive care unit and other departments. Relevant academic organizations enrolled experts in related fields together to formulate this consensus, to provide guidance for the diagnosis and treatment of PNP. Chinese standards for PNP diagnosis are proposed based on the status of diagnosis and treatment of PNP in China. Treatment suggestions are put forward from the aspects of skin and mucosal involvement, neoplasms, bronchiolitis obliterans, and complications.

【Key words】 Pemphigus; Paraneoplastic pemphigus; Neoplasms; Bronchiolitis obliterans; Rare disease; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

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

DOI: 10.35541/cjd.20240569

天疱疮是一种自身免疫性大疱性疾病, 副肿瘤性天疱疮(paraneoplastic pemphigus, PNP)是天疱疮

的特殊亚型, 1990年由 Anhalt 等^[1]首先描述, 也称“副肿瘤性自身免疫性多器官综合征”^[1-3]。PNP 临

床特点主要包括严重而顽固的疼痛性黏膜糜烂和溃疡、多形性皮损、合并肿瘤,常伴有其他系统损害如闭塞性细支气管炎,多数患者对治疗反应差,严重者危及生命。PNP 的发病与肿瘤密切相关,尤其是淋巴增殖性疾病(血液系统肿瘤)。近年有病例报道免疫检查点抑制剂可促进 PNP 的进展^[4]。此外,氟达拉滨等药物、放射治疗、遗传易感性等因素可能与 PNP 的发病相关^[5-6]。PNP 临床罕见,一项系统回顾显示,截至 2024 年全球仅有 500 余例报道^[5]。男女比约为 1.25:1,好发于 45 ~ 70 岁,也可见于儿童^[7-8]。体液免疫在其发病中发挥重要作用,患者血清中可检测到针对斑蛋白家族的自身抗体及抗桥粒芯糖蛋白 1、抗桥粒芯糖蛋白 3 等抗体,肿瘤产生的自身抗体参与了 PNP 的发病^[9-11]。此外,细胞免疫在 PNP 的发病中也发挥作用^[10-11]。

近年来,随着对 PNP 认识的提高,相关研究、病例报告及文献综述也逐渐增多。而国内尚无针对该病诊断和治疗的指南或共识。PNP 的诊疗涉及皮肤科、口腔科、肿瘤科、血液科、呼吸科、外科、麻醉科、全科医学科、重症医学科等多个科室。中华医学会皮肤性病学分会、中国医师协会皮肤科医师分会、中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会、中国罕见病联盟皮肤罕见病专业委员会、国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心召集相关领域专家制订本共识,基于国内 PNP 的诊疗现状拟定了 PNP 诊断的中国标准,并针对皮肤黏膜损害、肿瘤、闭塞性细支气管炎以及并发症等方面提出了治疗建议,为 PNP 的诊断和治疗提供指导。

一、临床特点

(一)黏膜损害

PNP 黏膜损害表现为严重而顽固的疼痛性糜烂和溃疡。几乎所有患者均有口腔黏膜受累,约 70% 的患者首先出现口腔黏膜损害^[5]。上下唇、舌部、软腭等部位黏膜常表现为大面积糜烂、溃疡,伴

严重疼痛,常影响进食,可伴发坏死,病损通常持久、治疗困难,重者可累及整个口腔黏膜。唇红受累、覆盖厚血痂是 PNP 特征性的口腔黏膜表现^[12]。约半数患者眼部受累,出现结膜充血、糜烂,伴有灼痛、黏液分泌和视力下降等,可出现瘢痕性结膜炎甚至失明^[13-14]。受累的其他黏膜部位包括鼻、咽喉、食管、肛门、生殖器等。

(二)皮肤损害

皮损表现呈多形性,常在口腔黏膜受累后出现。PNP 常见的皮损类型及皮损特点详见表 1。多种形态的皮损可共存,也可随着病程发展而变化^[7]。患者掌跖部位常表现为红斑、水疱及苔藓样皮损,具有特征性^[15]。也可出现甲损害和脱发,甲损害表现为甲周糜烂和水肿、甲胬肉、甲分离、甲脱落、无甲等,脱发表现为斑秃样或弥漫性脱发^[15-17]。

(三)合并肿瘤

PNP 常合并肿瘤,以淋巴增殖性疾病(血液系统肿瘤)最为常见,也可合并胸腺瘤、肉瘤及肺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌等上皮来源的肿瘤^[14]。一项纳入 16 例 PNP 患者的回顾性分析显示,在具有肿块的 13 例患者中,8 例肿块位于腹膜后,5 例位于纵隔^[18]。合并肿瘤可无相关症状,也可有浅表淋巴结肿大、压迫症状等局部表现,或发热、盗汗、体重减轻、疲惫感等全身表现。约半数患者在出现皮肤黏膜损害时尚未发现任何肿瘤^[8,19]。

中国 PNP 患者合并肿瘤的类型与国外存在差异,以 Castleman 病最为常见,约占报道病例的半数以上^[15]。儿童和青少年 PNP 患者也常合并 Castleman 病^[20]。国外一项纳入 163 例 PNP 患者的研究显示,合并的肿瘤包括非霍奇金淋巴瘤(38.6%)、慢性淋巴细胞白血病(18.4%)、Castleman 病(18.4%)、癌(8.6%)、肉瘤(6.2%)、胸腺瘤(5.5%)及其他(4.3%)^[21]。

(四)其他系统损害

PNP 常伴有呼吸系统损害,有时伴有神经系统损害,少数患者有胃肠道、肾脏、甲状腺等受累^[22]。

表 1 副肿瘤性天疱疮常见的皮损类型及特点

皮损类型	皮损特点
天疱疮样	外观正常皮肤或红斑基础上的松弛性水疱或大疱,疱液清亮、疱壁薄,容易破溃形成糜烂面
类天疱疮样	外观正常皮肤或红斑基础上的紧张性水疱或大疱,疱壁较厚,疱液为浆液性或血性
多形红斑样	靶形损害,表现为圆形或椭圆形水肿性红斑、丘疹,境界清楚,边缘潮红,中心呈暗紫色、可出现水疱
中毒性表皮坏死松解症样	全身弥漫性紫红或暗红斑片,其上出现松弛性水疱和表皮松解,破溃形成糜烂面,常有大量渗出
扁平苔藓样	紫红色多角形扁平丘疹,表面覆盖一层光滑发亮的蜡样薄膜鳞屑
移植物抗宿主病样	急性表现为类似麻疹样皮疹的弥漫对称性斑丘疹;慢性表现为扁平苔藓样、硬皮病样或皮肤异色症样皮损,病程后期常出现皮肤硬化和网状色素沉着

PNP 患者呼吸系统受累的比例为 30% ~ 90%，常表现为闭塞性细支气管炎^[3]。闭塞性细支气管炎是由呼吸性细支气管和终末细支气管损伤导致的进行性加重不可逆的气流受限疾病，病理特征性表现为细支气管及其周围炎症和纤维化导致管腔狭窄或闭塞^[23]。闭塞性细支气管炎较常见于合并 Castleman 病的患者、儿童 PNP 患者或扁平苔藓样皮损的 PNP 患者^[22]。其临床常表现为进行性加重的呼吸困难和活动受限，伴或不伴咳嗽，可造成呼吸衰竭，危及生命^[23]。

约 35% 的 PNP 患者可伴有重症肌无力，多见于合并胸腺瘤的患者，可有肌无力、疲惫感和呼吸困难等表现^[24]。抗乙酰胆碱受体和/或抗乙酰胆碱酯酶抗体可阳性，尤其是合并呼吸困难的患者^[24]。对于未发现伴有闭塞性细支气管炎的呼吸困难患者，需考虑重症肌无力的可能性。

二、辅助检查

(一)皮肤、口腔黏膜损害相关的辅助检查

为明确诊断，需完善皮肤、口腔黏膜损害相关的辅助检查。组织病理常选择皮肤或口腔黏膜新发小水疱取材。直接免疫荧光(DIF)常选择皮肤或口腔黏膜损害周围 0.5 ~ 1 cm 处组织取材。患者血清用于间接免疫荧光(IIF)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀和免疫印迹等检查。

1. 皮肤、口腔黏膜损害的组织病理：皮肤损害的组织病理表现为棘层松解和表皮内水疱形成，散在坏死的角质形成细胞，基底细胞空泡变性，真皮浅层以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润。口腔黏膜

损害的组织病理表现与皮肤相似，表现为棘层松解、上皮内水疱形成，散在坏死的角质形成细胞，基底细胞空泡变性，固有层炎症细胞浸润。

2. DIF：皮肤 DIF 检查可见表皮细胞间 IgG 和/或 C3 的网状沉积，部分可检测到基底膜带 IgG 和/或 C3 的线状或颗粒状沉积。口腔黏膜 DIF 检查可有类似皮肤的表现。

3. IIF：以猴食管上皮或人的正常皮肤为底物行 IIF 检查，可见患者血清中的 IgG 沉积于上皮/表皮细胞间和/或基底膜带，但阳性结果不能作为鉴别 PNP 和其他类型天疱疮、类天疱疮的依据。

由于大鼠膀胱移行上皮不表达桥粒芯糖蛋白 1 和桥粒芯糖蛋白 3 抗原，以大鼠膀胱移行上皮为底物行 IIF 检查可作为 PNP 的过筛试验，可见患者血清中的 IgG 沉积于上皮细胞间，具有很高的敏感度和特异度，有助于鉴别 PNP 和其他类型的天疱疮^[22,25]。一项纳入 13 例 PNP 患者的回顾性分析显示，治疗前 IIF 滴度常 > 1:160^[15]；肿瘤切除术后数月，IIF 滴度常有不同程度的下降。

4. ELISA：可用于检测患者血清中抗原特异性的自身抗体。抗包斑蛋白、抗周斑蛋白、抗 α 2-巨球蛋白样蛋白 1 抗体阳性，对 PNP 具有较高的诊断意义，但目前尚未普遍应用^[22]。抗桥粒芯糖蛋白 1、抗桥粒芯糖蛋白 3、抗大疱性类天疱疮抗原 1、抗大疱性类天疱疮抗原 2 抗体阳性，对 PNP 具有辅助诊断的意义。

5. 免疫沉淀和免疫印迹：PNP 的靶抗原中抗包斑蛋白、抗周斑蛋白和抗 α 2-巨球蛋白样蛋白 1 抗体具有很高的敏感性^[11,26]。免疫沉淀和免疫印迹可用于针对表 2 中多种靶抗原的自身抗体的检测，

表 2 副肿瘤性天疱疮的靶抗原及临床意义

靶抗原名称	相对分子质量 ($\times 10^3$)	临床意义
桥粒芯胶蛋白 1-3(desmocollin 1-3)	80 ~ 100	尚不明确
桥粒芯糖蛋白 3(desmoglein 3)	130	生殖器部位受累比例较高、更易伴有闭塞性细支气管炎 ^[14] ；具有辅助诊断的意义
桥粒芯糖蛋白 1(desmoglein 1)	160	具有辅助诊断的意义
α 2-巨球蛋白样蛋白 1(α -2-macroglobulin-like protein 1)	170	起病年龄较早、眼部受累比例较低 ^[27] ；具有较高的诊断意义
大疱性类天疱疮抗原 2(bullous pemphigoid antigen 2)	180	具有辅助诊断的意义
周斑蛋白(periplakin)	190	具有较高的诊断意义
包斑蛋白(envoplakin)	210	具有较高的诊断意义
桥粒斑蛋白 II(desmoplakin II)	210	尚不明确
大疱性类天疱疮抗原 1(bullous pemphigoid antigen 1)	230	具有辅助诊断的意义
桥粒斑蛋白 I(desmoplakin I)	250	尚不明确
表斑蛋白(epiplakin)	> 400	更易伴有闭塞性细支气管炎、死亡率更高 ^[28]
网蛋白(plectin)	> 400	尚不明确

具有很高的诊断价值,但目前尚未普遍应用。

(二)合并肿瘤的筛查与评估

需要对患者进行详细的病史采集和体检,完善血尿粪常规、便隐血、肝肾功能、红细胞沉降率、C反应蛋白等常规检查。针对已经存在或潜在的肿瘤进行相应的检查,根据患者具体情况,完善铁蛋白、白细胞介素6、乳酸脱氢酶、血清蛋白电泳、血/尿免疫固定电泳、肿瘤标志物,完善浅表淋巴结超声、胸腹盆增强CT,必要时进一步完善乳腺钼靶X线摄片(女性患者)、胃肠镜、骨髓涂片及骨髓活检、淋巴结活检和正电子发射断层显像/计算机断层扫描(PET-CT)等检查。

(三)肺部评估

闭塞性细支气管炎常起病隐匿,应全程监测PNP患者有无闭塞性细支气管炎的发生,尤其对于肿瘤切除术后的患者,应定期进行肺功能、胸部高分辨CT等检查,争取早期发现、诊断和治疗。闭塞性细支气管炎患者的肺功能检查可表现为重度或极重度阻塞性通气功能障碍,胸部高分辨率CT可表现为肺透光度增加、淡磨玻璃影、马赛克征、支气管扩张、气体陷闭等^[23]。对于已出现活动后气促、咳嗽、咳痰等表现^[23]的患者,应尽快明确诊断并评估严重程度,尽早给予相关治疗。

三、诊断

1993年Camisa和Helm^[29]提出了PNP的诊断标准,2023年欧洲皮肤病与性病学会依据临床表现和实验室指标推荐了PNP的诊断标准^[22]。基于国内PNP的诊疗现状,尤其考虑到部分自身抗体的ELISA检测及免疫沉淀、免疫印迹等方法的不可及

性,本共识拟推荐采用中国标准诊断PNP(详见表3),此标准有待临床实践的进一步验证。

对于疑诊PNP的患者,需完善肿瘤筛查和评估,并密切随访。对于疑难病例,必要时皮肤科联合多学科专家会诊。需注意的是,近年来随着利妥昔单抗等抗CD20单克隆抗体在淋巴增殖性疾病(血液系统肿瘤)中的应用,患者皮损可能没有明显水疱、大疱,皮肤组织病理可能不典型,自身抗体检测可能阴性。此类患者可能不符合上述PNP的诊断标准,但仍需考虑到本病,并进行相关评估^[30]。

四、鉴别诊断

口腔黏膜损害需与寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮等其他口腔黏膜大疱性疾病相鉴别,也应和药物过敏性口炎、多形红斑、白塞病、扁平苔藓等其他口腔黏膜疾病进行鉴别。

皮肤损害应与以下疾病进行鉴别诊断:其他类型天疱疮(如寻常型天疱疮)、自身免疫性表皮下大疱病(如大疱性类天疱疮、扁平苔藓类天疱疮)、多形红斑、重症药疹(如Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症)、扁平苔藓和苔藓样药疹、移植物抗宿主病等。

由于PNP患者可因出现黏膜、皮肤、呼吸系统损害以及肿瘤等首诊于不同科室,因此,相关科室医师在诊断与鉴别诊断中需考虑到本病,完善相关辅助检查,必要时开展多学科合作以明确诊断。

五、治疗

PNP的治疗涉及多个方面,主要包括皮肤黏膜

表3 诊断副肿瘤性天疱疮(PNP)的中国标准

主要条件:
1. 严重而顽固的疼痛性黏膜糜烂和溃疡和/或典型的皮肤损害,如天疱疮样、类天疱疮样、多形红斑样、中毒性表皮坏死松解症样、扁平苔藓样、移植物抗宿主病样皮损等
2. 合并肿瘤,常见但不限于淋巴增殖性疾病(血液系统肿瘤)
3. 以大鼠膀胱移行上皮为底物行间接免疫荧光检查,可见患者血清中的IgG沉积于上皮细胞间,或采用酶联免疫吸附测定或免疫沉淀或免疫印迹检测到抗包斑蛋白、抗周斑蛋白、抗α2-巨球蛋白样蛋白1抗体中至少1种抗体阳性
次要条件:
1. 皮肤/口腔黏膜病损的组织病理显示棘层松解和/或角质形成细胞坏死和/或苔藓样界面皮炎(若三者均存在,可视为满足主要条件3)
2. 皮肤/口腔黏膜病损周围0.5~1 cm处组织的直接免疫荧光检查结果阳性(皮肤表皮细胞间IgG和/或C3的网状沉积,部分基底膜带IgG和/或C3的线状或颗粒状沉积;口腔黏膜可有类似表现)
3. 以猴食管上皮或人的正常皮肤为底物行间接免疫荧光检查,可见患者血清中的IgG沉积于上皮/表皮细胞间和/或基底膜带
4. 酶联免疫吸附测定示以下至少1种抗体阳性:抗桥粒芯糖蛋白1、抗桥粒芯糖蛋白3、抗大疱性类天疱疮抗原1、抗大疱性类天疱疮抗原2抗体
确诊PNP:满足3条主要条件;或满足主要条件1和2,同时满足次要条件中的至少2条。并除外其他合并肿瘤的自身免疫性大疱病
疑诊PNP:满足主要条件1和3,但尚未发现肿瘤,同时满足次要条件中的至少2条

损害、肿瘤、闭塞性细支气管炎以及并发症的治疗。目前尚无统一的治疗方法,应根据患者病情制订个体化的治疗方案,皮肤科联合多学科治疗。其诊断和治疗流程图详见图 1。PNP 的早期诊断、肿瘤性质和部位的早期明确,以及对于有可能切除的肿瘤及时进行完整的手术切除,有助于改善预后^[18]。

(一)皮肤黏膜损害的治疗

1. 糖皮质激素(下文简称激素):皮肤黏膜损害的治疗首选激素,建议初始剂量泼尼松 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (或等效剂量的其他激素)^[11,15,18],病情控制后激素逐渐缓慢减量,具体初始剂量以及减量方案可参考《中国天疱疮诊疗指南(2024 版)》,减至 10 mg/d 可长期维持,部分患者可用更低剂量

维持^[31]。

2. 免疫抑制剂:可早期联用一种免疫抑制剂,如吗替麦考酚酯(2 g/d)、硫唑嘌呤($2 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、环磷酰胺($1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)等^[31-32]。若应用硫唑嘌呤,建议进行硫基嘌呤甲基转移酶(TPMT)和 NUDT15 基因型检测及硫基嘌呤甲基转移酶活性检测,需小剂量起始,警惕严重的骨髓抑制^[31]。也应注意免疫抑制剂可能存在诱发或加重肿瘤等不良反应。

3. 静脉输注免疫球蛋白(IVIG):常与激素和免疫抑制剂等联合使用,尤其适用于其他治疗效果欠佳、存在其他治疗禁忌、合并感染或存在较大感染风险的患者,建议方案: $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 $3 \sim 5 \text{ d}$,

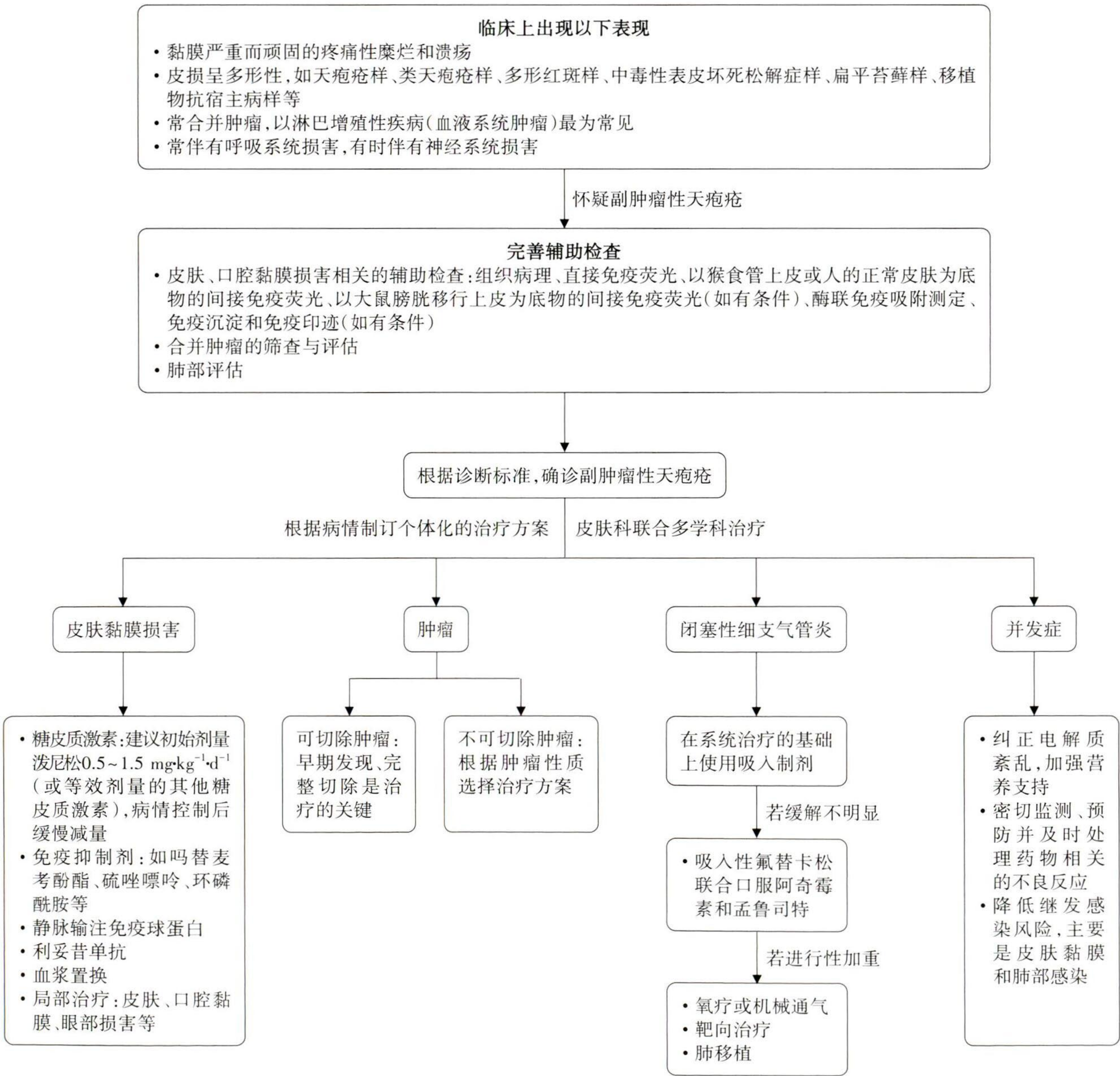


图 1 副肿瘤性天疱疮的诊断和治疗流程图

必要时每月使用 1 次(3 ~ 5 d)^[31,33]。

4. 利妥昔单抗:可作为上述方案的联合药物,尤其对于合并 B 细胞淋巴瘤的 PNP 患者,建议方案:静脉输注 2 次,每次 1 000 mg,间隔 2 周,必要时 6 ~ 9 个月后继续静脉输注 500 mg 1 次,之后根据临床评估决定用药时间和剂量^[31]。

5. 血浆置换:可快速清除血浆中的致病抗体,可用于治疗 PNP^[32]。

6. 局部治疗:

(1)皮肤损害可局部外用强效激素,合并皮肤感染时应局部外用抗生素^[34]。

(2)相较于皮肤损害,口腔黏膜损害对系统治疗的反应通常不理想^[32]。局部外用激素、钙调磷酸酶抑制剂或病损内注射激素,有助于严重口腔黏膜损害的缓解。

(3)对于眼部损害,需及时进行眼科评估及治疗,如加用激素滴眼液、人工泪液等,必要时进行眼部损害的手术治疗^[11,13]。

(二)肿瘤的治疗

1. 可切除肿瘤的治疗:由相关手术科室医师对合并肿瘤的可切除性进行评估。对于可切除肿瘤,早期发现、完整切除是治疗的关键,皮肤黏膜损害可缓解甚至完全消退。

拟手术切除肿瘤,围术期药物使用建议:长期应用激素治疗的患者,必要时进行激素替代治疗,手术期间静脉给予等效剂量的激素,或根据相关科室意见处理,避免因手术创伤应激而诱发肾上腺危象^[35]。术前即开始应用 IVIG 至术中、术后(总量 1 ~ 2 g/kg,分 3 ~ 5 d),可能有助于预防闭塞性细支气管炎的发生^[36]。术后建议应用激素(如泼尼松 0.4 ~ 0.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,或参考术前激素剂量)以控制皮肤黏膜损害^[37]。根据是否有感染及病原学检测结果,进行预防性抗感染或抗感染治疗。

伴有闭塞性细支气管炎、重症肌无力等的患者,术前重视评估患者呼吸系统情况。术中及早阻断肿瘤血运,避免挤压肿瘤。术中注意无瘤原则,对于孤立的肿瘤,尽可能完整切除,对于与重要脏器关系密切的肿瘤,需尽可能保护重要脏器功能,必要时对切缘进行标记。对于存在严重口腔黏膜损害、闭塞性细支气管炎或重症肌无力等的患者,术后保留气管插管回重症医学科,病情稳定后转至普通病房治疗。

2. 不可切除肿瘤的治疗:对于不可切除肿瘤,建议根据肿瘤性质选择治疗方案。利妥昔单抗可

用于合并 B 细胞淋巴瘤的患者^[32],伊布替尼(布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂)可用于合并慢性淋巴细胞白血病的患者^[38]。

(三)闭塞性细支气管炎的治疗

伴有闭塞性细支气管炎的患者可在系统治疗的基础上,使用二联吸入制剂(吸入性激素 + 长效 β_2 受体激动剂),如布地奈德福莫特罗 320 μ g/9 μ g, 1 吸/次,2 次/d,或沙美特罗替卡松 50 μ g/500 μ g, 1 吸/次,2 次/d。若症状缓解不明显,可考虑三联吸入制剂(吸入性激素 + 长效 β_2 受体激动剂 + 长效抗胆碱能药物),如布地格福 2 吸/次,2 次/d,或氟替美维 1 吸/次,1 次/d。

若活动后气促、咳嗽、咳痰等症状仍缓解不明显,可考虑 FAM 方案:吸入性氟替卡松(如沙美特罗替卡松 50 μ g/500 μ g, 1 吸/次,2 次/d)联合口服阿奇霉素 250 mg/d 和孟鲁司特 10 mg/d^[39]。

上述治疗尚缺乏确凿有效的证据,患者呼吸困难等症状可能进行性加重,并逐渐出现呼吸衰竭,应及时给予氧疗或机械通气^[23]。也可考虑尝试托珠单抗(抗白细胞介素 6 受体单克隆抗体)、利妥昔单抗、伊布替尼等靶向治疗^[22]。药物治疗无效的闭塞性细支气管炎患者,经评估后可考虑肺移植^[40]。

(四)并发症的治疗

1. 由于口腔、食管黏膜受累,患者长期低营养摄入可表现为营养不良、体重下降、电解质紊乱和低蛋白血症,应注意及时纠正电解质紊乱,加强肠内、肠外营养支持,必要时适当补充人血白蛋白。

2. 密切监测、预防并及时处理药物相关的不良反应,如激素相关的高血压、糖尿病、骨质疏松、消化性溃疡、感染和神经精神症状等,以及免疫抑制剂相关的感染、骨髓抑制、肝肾损伤和胃肠道反应等。

3. 降低继发感染风险,主要是皮肤黏膜和肺部感染,特别关注应用较大剂量激素以及接受机械通气的患者^[41]。加强对患者皮损、口腔、外阴黏膜及手术伤口的护理。对于皮肤黏膜破损处应进行病原学检查,选择敏感抗菌药物进行局部治疗,必要时联合系统抗生素治疗。病程中并发的肺部病毒、细菌及真菌感染,应在相关科室医师协助下积极治疗。长期应用激素和免疫抑制剂的患者,尤其需要注意肺孢子菌肺炎等感染,必要时可预防性应用抗菌药物。

六、预后

PNP 患者的预后与多种因素相关,如皮肤黏膜损害的严重程度、合并肿瘤的特点、是否伴有闭塞性细支气管炎、对治疗的反应以及并发症等。PNP 死亡率为 50% ~ 80%,常见死亡原因主要包括呼吸衰竭、恶性肿瘤进展、感染及多器官衰竭等,高龄、皮肤黏膜损害严重、伴有闭塞性细支气管炎等因素与患者的不良预后相关^[5,10]。

伴有闭塞性细支气管炎的 PNP 患者,常病情进展快、对治疗抵抗,即使治疗肿瘤后,闭塞性细支气管炎仍可加重,甚至出现不可逆的呼吸衰竭^[15,42]。不伴闭塞性细支气管炎患者的预后,很大程度上取决于合并肿瘤的性质^[15]。合并可完整切除的良性肿瘤(如部分 Castleman 病)的患者,肿瘤切除术后皮肤黏膜损害可明显改善;合并恶性肿瘤的患者,可出现肿瘤进展、皮肤黏膜损害加重、胃肠道出血、脓毒症、多器官衰竭等,多在数月至数年内死亡^[7,15,43]。

免责声明:本共识仅代表参与制订的皮肤科及其他各个学科专家对 PNP 诊断和治疗的建议,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,但鉴于该病的罕见性,本共识仍有较多的局限性。PNP 的治疗需遵循个体化原则,本共识所提供的建议并非强制性意见,与本共识不一致的做法不意味着错误或不当。随着临床经验的积累和治疗手段的涌现,未来需要对本共识定期修订、更新,为 PNP 患者带来更多临床获益。

参加本共识制订的专家名单(按姓名拼音排序):陈翔(中南大学湘雅医院皮肤科)、崔勇(中日友好医院皮肤科)、高兴华(中国医科大学附属第一医院皮肤性病科)、郭春岚(北京协和医院口腔科)、晋红中(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)、李秉璐(北京协和医院基本外科)、李春英(空军军医大学西京医院皮肤科)、李丽(北京协和医院皮肤科)、李薇(四川大学华西医院皮肤性病科)、陆前进(中国医学科学院皮肤病医院)、鲁严(南京医科大学第一附属医院皮肤科)、潘萌(上海交通大学医学院附属瑞金医院皮肤科)、申乐(北京协和医院麻醉科)、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)、王宝玺(中国医学科学院整形外科医院皮肤科)、王刚(空军军医大学西京医院皮肤科)、王亮春(中山大学孙逸仙纪念医院皮肤科)、王孟昭(北京协和医院呼吸与危重症医学科)、王颖轶(北京协和医院肿瘤内科)、肖嵘(中南大学湘雅二医院皮肤科)、尹志强(南京医科大学第一附属医院皮肤科)、曾学军(北京协和医院全科医学科)、张福仁(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、张翰林(北京协和医院皮肤科)、张弘(北京协和医院呼吸与危重症医学科)、张建中(北京大学人民医院皮肤

科)、张炎(北京协和医院血液内科)、周翔(北京协和医院重症医学科)、左亚刚(北京协和医院皮肤科)

工作秘书:张翰林(北京协和医院皮肤科)、卢心怡(北京协和医院皮肤科)、张钰乔(北京协和医院皮肤科)

执笔者:张翰林、晋红中、左亚刚

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。本共识的制订未接受任何企业的赞助

参 考 文 献

- [1] Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia [J]. N Engl J Med, 1990,323(25):1729-1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503.
- [2] Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus [J]. Arch Dermatol, 2001,137(2):193-206.
- [3] Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus [J]. Autoimmun Rev, 2018,17(10):1002-1010. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.008.
- [4] McNally MA, Vangipuram R, Campbell MT, et al. Paraneoplastic pemphigus manifesting in a patient treated with pembrolizumab for urothelial carcinoma [J]. JAAD Case Rep, 2021,10:82-84. doi: 10.1016/j.jder.2021.02.012.
- [5] Zou M, Zhan K, Zhang Y, et al. A systematic review of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Clinical features and prognostic factors [J]. J Am Acad Dermatol, 2025,92(2):307-310. doi: 10.1016/j.jaad.2024.10.013.
- [6] Liu Q, Bu DF, Li D, et al. Genotyping of HLA- I and HLA- II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus [J]. Br J Dermatol, 2008,158(3):587-591. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08361.x.
- [7] Ouedraogo E, Gottlieb J, de Masson A, et al. Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults [J]. J Am Acad Dermatol, 2019,80(6):1544-1549. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.043.
- [8] Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, et al. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after [J]. Int J Dermatol, 2011,50(8):905-914. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04868.x.
- [9] Wang L, Bu D, Yang Y, et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus [J]. Lancet, 2004,363(9408):525-531. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15539-6.
- [10] Anderson HJ, Huang S, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. Clinical overview and pathophysiology [J]. J Am Acad Dermatol, 2024,91(1):1-10. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.020.
- [11] Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, et al. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview [J]. An Bras Dermatol, 2019,94(4):388-398. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199165.
- [12] Choi Y, Nam KH, Lee JB, et al. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus [J]. J Dermatol, 2012,39(12):973-981. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01655.x.
- [13] 宫海军, 蓝育青, 王梅, 等. 副肿瘤性天疱疮致眼部病变的病例回顾分析 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017,17(6):392-394. doi: 10.14166/j.issn.1671-2420.2017.06.003.

- [14] Ohzono A, Sogame R, Li X, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus [J]. *Br J Dermatol*, 2015,173(6):1447-1452. doi: 10.1111/bjd.14162.
- [15] 李丽, 吴超, 苏飞, 等. 13 例副肿瘤性天疱疮的临床特征分析 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015,(7):398-400.
- [16] Simmons BJ, Adams JA, Cho - Vega JH, et al. Paraneoplastic pemphigus with cicatricial nail involvement [J]. *Cutis*, 2020,106(4):E4-E6. doi: 10.12788/cutis.0098.
- [17] 左亚刚, 王宝玺, 马东来, 等. 副肿瘤性天疱疮患者的脱发机制 [J]. *中国医学科学院学报*, 2005,27(3):354-356.
- [18] 周娜, 彭琳一, 曾跃平, 等. 16 例副肿瘤性天疱疮/副肿瘤性自身免疫多器官综合征临床资料的回顾性分析 [J]. *癌症进展*, 2014,(5):492-497. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2014.12.05.17.
- [19] Lehman VT, Barrick BJ, Pittelkow MR, et al. Diagnostic imaging in paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: retrospective single site study and literature review of 225 patients [J]. *Int J Dermatol*, 2015,54(4):424-437. doi: 10.1111/ijd.12603.
- [20] Irrera M, Bozzola E, Cardoni A, et al. Paraneoplastic pemphigus and Castleman's disease: a case report and a revision of the literature [J]. *Ital J Pediatr*, 2023,49(1):33. doi: 10.1186/s13052-023-01442-7.
- [21] Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations [J]. *Oral Oncol*, 2004,40(6):553-562. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.09.020.
- [22] 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.
- [23] 张弘, 娜地拉·阿布里孜, 彭敏, 等. 闭塞性细支气管炎 16 例临床分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019,18(3):241-246. doi: 10.7507/1671-6205.201808049.
- [24] Wang R, Li J, Wang M, et al. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis [J]. *Br J Dermatol*, 2015,172(4):968-975. doi: 10.1111/bjd.13525.
- [25] Samadi M, Najafi A, Naziryan A, et al. Indirect immunofluorescence on rat bladder epithelium in patients with pemphigus vulgaris with an extended follow-up [J]. *Skin Health Dis*, 2022,2(3):e142. doi: 10.1002/ski2.142.
- [26] Poot AM, Diercks GF, Kramer D, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus [J]. *Br J Dermatol*, 2013,169(5):1016-1024. doi: 10.1111/bjd.12479.
- [27] Numata S, Teye K, Tsuruta D, et al. Anti- α -2-macroglobulin-like - 1 autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus [J]. *J Invest Dermatol*, 2013,133(7):1785-1793. doi: 10.1038/jid.2013.65.
- [28] Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, et al. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients [J]. *J Invest Dermatol*, 2016,136(2):399-408. doi: 10.1038/JID.2015.408.
- [29] Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia - induced autoimmune disease [J]. *Arch Dermatol*, 1993,129(7):883-886.
- [30] Kwatra SG, Boozalis E, Pasioka H, et al. Decreased recognition of paraneoplastic pemphigus in patients previously treated with anti-CD 20 monoclonal antibodies [J]. *Br J Dermatol*, 2019,180(5):1238-1239. doi: 10.1111/bjd.17577.
- [31] 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, 等. 中国天疱疮诊疗指南 (2024 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57(10):873-886. doi: 10.35541/cjd.20240222.
- [32] Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome) [J]. *Dermatol Clin*, 2011,29(4):607-612. doi: 10.1016/j.det.2011.06.016.
- [33] Nanda M, Nanda A, Al - Sabah H, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with B-cell lymphocytic leukemia and hepatitis C: favorable response to intravenous immunoglobulins and prednisolone [J]. *Int J Dermatol*, 2007,46(7):767-769. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03225.x.
- [34] 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.
- [35] 中华医学会麻醉学分会. 肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识 (2017 版) [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017,33(7):712-716.
- [36] Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus [J]. *J Dermatol*, 2007,34(8):503-511. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00322.x.
- [37] 张燕, 潘萌. 副肿瘤性天疱疮 11 例分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(10):715-718. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.10.009.
- [38] Cao L, Wang F, Du XY, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated paraneoplastic pemphigus: potential cause and therapeutic strategies [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):16357. doi: 10.1038/s41598-020-73131-y.
- [39] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征诊断与治疗中国专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022,43(6):441-447. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.06.001.
- [40] Chen W, Zhao L, Guo L, et al. Clinical and pathological features of bronchiolitis obliterans requiring lung transplantation in paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease [J]. *Clin Respir J*, 2022,16(3):173-181. doi: 10.1111/crj.13465.
- [41] 曹森, 崇杉, 胡新媛, 等. 副肿瘤性天疱疮患者原发肿瘤切除后皮肤黏膜感染及管理分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022,55(8):669-675. doi: 10.35541/cjd.20220003.
- [42] Kishi T, Nakata J, Yamada T, et al. Fatal progression of bronchiolitis obliterans in spite of complete remission of follicular lymphoma and paraneoplastic pemphigus [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(2):453-455. doi: 10.1007/s00277-021-04499-8.
- [43] Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa [J]. *Front Immunol*, 2019,10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259.

(收稿日期:2024-10-23)

(本文编辑:朱思维)