

寻常型天疱疮诊断和治疗的专家建议

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

通信作者: 晋红中, Email: jinhongzhong@263.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.11.01

寻常型天疱疮(pemphigus vulgaris, PV)是天疱疮中最常见类型,其主要特点是血清中产生针对表皮细胞间桥粒的自身抗体,临床表现为松弛性水疱、大疱,伴有顽固性、痛性黏膜糜烂和溃疡,组织病理出现特征性棘层松解现象。PV治疗的主要目的是控制病情,促使皮损和黏膜尽快愈合,减少治疗的不良反应和提高患者的生活质量,力争长期缓解,直至痊愈。治疗的挑战在于长期稳定控制病情、减少复发、避免长期应用糖皮质激素(简称激素)和免疫抑制剂的不良反应,减少激素用量。由于该病较少见,大样本随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性研究较少。欧洲和日本已经形成了自己的治疗共识,但目前我国尚无类似共识形成。本文在综合不同国家和地区共识性文献的基础上,结合中国国情,经国内不同地区的专家反复讨论修订,形成了PV的诊断和治疗指导性意见和建议。

一、发病机制

天疱疮的基本发病机制为抗桥粒芯蛋白抗体导致表皮细胞间的连接破坏,出现水疱、大疱(图1)。PV的靶抗原是桥粒芯蛋白3(Dsg3),而落叶型天疱疮的靶抗原是桥粒芯蛋白1(Dsg1)。PV可分为黏膜主导型和皮肤黏膜型。天疱疮患者水疱在表皮中位置的多样性可用Dsg补偿理论解释。在表皮内,Dsg3在基底部的角质形成细胞高表达,Dsg1在表皮全层表达,特别是表皮的上部表达更高。而在口腔黏膜和食管,Dsg3表达于整个上皮层,Dsg1除了在基底部表达外,在上皮全层表达较弱。

1. 落叶型天疱疮:血清中仅检测到抗Dsg1抗体,由于Dsg3可弥补由于抗Dsg1抗体导致的细胞间松解,所以在表皮基底部不出现水疱,仅在表皮上部出现;而在黏膜方面,由于Dsg3可补偿抗Dsg1导致的黏膜损害,故黏膜损害较轻,或没有。

2. 黏膜主导型PV:血清中仅有抗Dsg3,由于Dsg1可补偿抗Dsg3抗体造成的Dsg3的损伤,故皮肤损害较轻,或没有损害;由于Dsg1无法弥补抗Dsg3抗体对Dsg3的破坏,故黏膜损害较重。

3. 皮肤黏膜型PV:由于存在抗Dsg1和抗Dsg3抗体,Dsg1和Dsg3均被破坏,出现皮肤和黏膜损伤^[1]。

二、临床表现

50%的PV患者先有口腔损害,然后出现皮损,从口腔损害到皮损出现的间隔约3个月至1年。颊黏膜和咽部最常见,生殖道黏膜次之,表现为持续性、痛性糜烂或溃疡,明显影响进食。皮损表现为松弛性水疱和大疱,Nikolsky征阳性多出现在正常皮肤表面,少数出现在红斑基础上,水疱易破,形成糜烂面,多数患者没有瘙痒。皮损多分布于胸背部、面部、头部、腋窝、腹股沟、臀部等。40~60岁年龄多见,女性较男性易受累^[1]。皮肤黏膜型不仅有广泛的皮损,而且出现严重的黏膜损害,而黏膜主导型多数为黏膜损害,皮损轻微较局限或没有损害。

三、实验室检查及诊断标准

(一)实验室检查:

1. 组织病理:选择新发(24 h内)小水疱作为标本来源。PV组织病理表现为基底层上部棘层松解细胞。

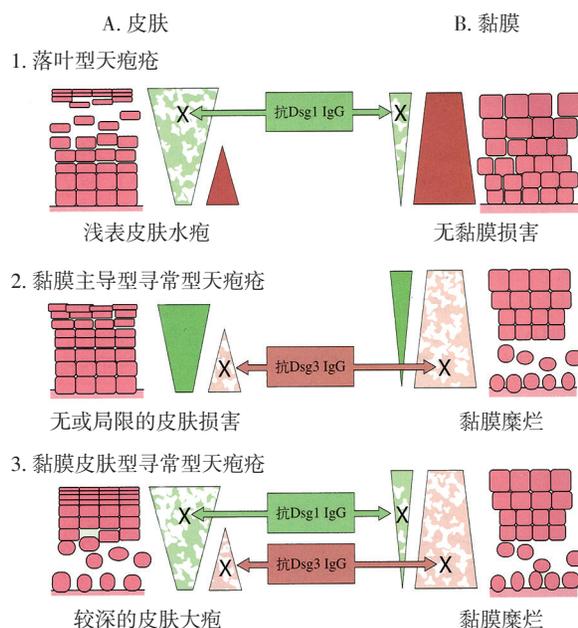


图1 寻常型天疱疮发病机制模式图(摘自 Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, 等. 皮肤病学. 朱学骏, 王宝玺, 孙建方, 等主译. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 530.)

2. 直接免疫荧光(DIF):选择皮损周围 1 cm 处的红斑或正常皮肤取材。DIF 表现为基底层上或表皮全层表皮细胞间网格状 IgG 和(或)C3 沉积。

3. 间接免疫荧光(IIF):以猴食管上皮或者人的正常皮肤为底物,患者血清的抗表皮细胞间抗体可在猴食管上皮或正常人皮肤出现网格状沉积。该抗体滴度与病情严重程度相平行。

4. ELISA 检测抗桥粒芯蛋白抗体:黏膜主导型 PV 以抗 Dsg3 为主,皮肤黏膜型抗 Dsg1 和抗 Dsg3 均可阳性,且抗体含量与病情严重程度相平行。

5. 免疫印迹:黏膜主导型 PV 患者血清可识别 Dsg3(130 000)蛋白,皮肤黏膜型可识别 Dsg1 蛋白(160 000)和 Dsg3(130 000)蛋白。

(二)诊断标准:

1. 临床表现:①皮肤出现松弛性水疱和大疱,易破;②水疱和大疱破溃后形成顽固性糜烂;③可见的黏膜区域出现非感染性水疱或糜烂;④Nikolsky 征阳性。

2. 组织病理:表皮细胞间水疱形成(棘层松解)。

3. 免疫诊断指标:①皮损区域或皮损周围正常皮肤 DIF 示 IgG 和(或)补体沉积于表皮细胞间;②IIF 检测到血清中出现抗细胞间抗体或 ELISA 检测到血清中出现抗 Dsg 抗体。

满足“临床表现”中的至少 1 条、“组织病理”、“免疫诊断指标”中的至少 1 条即可确诊。满足“临床表现”中至少 2 条、“免疫诊断指标”中 2 条亦可确诊^[1]。

四、病情严重程度评估指标

目前有多种评估体系^[1-2],但以天疱疮疾病面积指数(pemphigus disease area index, PDAI)应用最多,是目前国际上公认的天疱疮病情评估方法。PDAI 包括 3 个方面的评估:皮肤、头皮和黏膜。皮肤解剖部位分为耳、鼻、面部、颈部、胸部、腹部、后背及臀部、上肢、手、下肢、足、生殖器,黏膜解剖部位分为眼、鼻、颊黏膜、硬腭、软腭、上齿龈、下齿龈、舌、舌下、唇黏膜、后咽部、肛门、泌尿生殖道黏膜。皮肤、头皮损害包括活动性损害(糜烂、水疱和新发红斑)和陈旧性损害(炎症后色素沉着或皮损愈合后红斑)。皮肤活动性损害包括 6 个等级,分别记为 0、1、2、3、5 和 10 分,0 分:无;1 分:1~3 个皮损,且最多 1 个皮损直径大于 2 cm,没有皮损大于 6 cm;2 分:为 2~3 个皮损,至少 2 个皮损超过 2 cm,没有皮损超过 6 cm;3 分:超过 3 个皮损,没有皮损超过 6 cm;5 分:超过 3 个皮损,至少 1 个皮损超过 6 cm;10 分:超

过 3 个皮损,至少 1 个皮损超过 16 cm,或者整个区域受累。头皮损害分 6 个水平,分别计 0、1、2、3、4、10 分,0 分为未受累,1 分为累及头皮的一个象限,2 分累及 2 个象限,3 分累及 3 个象限,4 分累及 4 个象限,10 分为整个头皮受累。陈旧性损害有则为 1 分,无则为 0 分。黏膜损害包括糜烂或水疱,0 分:无;1 分:1 个;2 分:2~3 个;5 分:>3 个或 2 个损害大于 2 cm;10 分:整个区域受累。活动性损害共 250 分,轻度 0~8 分,中度 9~24 分,重度 ≥ 25 分。PDAI 是一个可靠的评估轻中度 PV 患者的评价体系,每个解剖部位都单独计算,不需计算体表面积。但 PDAI 操作较复杂,同时不适宜中重度 PV 患者。

日本学者提出的天疱疮病情严重程度评分(Japanese pemphigus disease severity score, JPDSS)评估标准^[1],操作较简单,实用,适合于门诊患者进行快速评估,且对中重度 PV 患者评估更准确(表 1)。

国内学者也提出了自己的分级标准,如按照水疱数量的分级方法:轻度为 < 20 个水疱,黏膜 1~2 小片;中度为 20~40 个水疱,黏膜 3~5 小片;重度为 > 40 个水疱,黏膜 > 5 小片。按照皮损受累面积占体表面积(BSA)百分比的方法分为:轻度(< 10% BSA);中度(30%左右);重度(> 50%)。但这些标准均缺乏相应的临床验证试验及信度和效度评估。

此外,血清中抗 Dsg 抗体水平亦可部分反映病情严重程度,可作为评价病情的标准之一。当皮损消退,临床症状逐渐缓解,抗 Dsg 抗体水平下降但仍可阳性。在疾病得到有效控制进入维持阶段治疗时,仍有 50% 以上的患者 Dsg3 和 Dsg1 并未转阴^[3]。抗 Dsg 水平不用于治疗后不同患者病情严重程度的比较,因为即使两个 PDAI 分值相同的患者,其抗 Dsg 水平可能不同。然而,对同一患者,在治疗的不同阶段,抗 Dsg 抗体水平可作为病情评估指标,其水平下降可作为激素减量指标之一。如果在治疗期间,患者抗体水平上升,提示患者病情复发或加重,需密切随访,但并不能以此增加激素或免疫抑制剂剂量,如果出现新发水疱和糜烂,则需更改治疗方案。此外,抗 Dsg1 抗体持续高水平,提示皮损复发

表 1 日本天疱疮病情严重程度评分^[1]

分值	受累面积	Nikolsky 征	新发水疱	天疱疮抗体		口腔黏膜受累
				IIF	ELISA	
1	< 5%	个别	每周数个	< 1:40	< 50	< 5%
2	5%~15%	阳性	1~4 个/d	1:40~320	50~150	5%~30%
3	> 15%	显著	≥ 5 个/d	≥ 640	> 150	> 30%

注:轻度:≤ 5 分;中度:6~9 分;重度:≥ 10;IIF:间接免疫荧光;ELISA:酶联免疫吸附测定

可能性较大,而抗Dsg3持续高水平,并不预示黏膜损害复发^[4]。

五、PV各阶段定义

国际天疱疮委员会在2008年制定了被大家广泛接受的天疱疮各阶段的定义^[2]。

基线:临床医生开始治疗的日期。

病情控制:无新发水疱出现,原有水疱逐渐干涸。病情控制时间也就是巩固治疗的开始。

巩固治疗的终点:在至少2周内无新发水疱且80%已有皮损愈合。此时开始激素减量。

完全消退:无新发或陈旧性皮损至少2个月。此时患者开始接受最小剂量治疗。

复发:每月新发皮损超过3个,且在1周内不能自愈,或在已经控制病情患者身上原有皮损增大。

治疗失败:足量激素(泼尼松)1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗3周联合或不联合下列药物:环磷酰胺2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 12周;硫唑嘌呤2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 12周;甲氨蝶呤20 mg/周12周或吗替麦考酚酯3 g/d 12周,治疗后仍有新发皮损,或陈旧性皮损继续扩大或不再愈合定义为治疗失败(以体重75 kg为例)。

六、治疗

分为初始治疗阶段和维持治疗阶段。初始治疗阶段是指从开始治疗到病情得到控制、激素开始减量的时间,一般在开始治疗后的2~4周。疾病的早期阶段给予充分的治疗至关重要。由于IgG的半衰期为3周,即使经过有效治疗,B细胞产生抗体的能力被抑制,但IgG下降仍需要一段时间。如果2~4周没有出现显著效果,可以调整治疗方案。PV治疗前和治疗期间应进行详细体检。见表2。

(一)激素(推荐等级A)^[5]:系统应用激素是PV

的一线治疗方案。病情控制一般需数周,完全消退需数月,停止治疗需2年或更长时间。轻度患者(PDAI 0~8分)初始剂量泼尼松为0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;中度患者(PDAI > 9)1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,如果2周内没有控制病情,剂量升至1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不需继续增加剂量;重度患者(PDAI ≥ 25)初始剂量1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不再增加剂量,并同时应用免疫抑制剂。

病情控制开始减量,激素减量方法国内外差别较大^[4-7]。欧美国家减量速度较快,而国内学者减量较慢^[6]。建议泼尼松60~90 mg/d时,每1~2周减20%;40~60 mg/d,每1~2周减10 mg;20~40 mg/d,每月减5 mg;达20 mg/d时,每3个月减5 mg,直至减至0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹或10 mg/d长期维持,部分患者可用更低剂量维持。自初始治疗到维持治疗的时间一般在2年左右。当激素和免疫抑制剂合用时,应首先降低激素的剂量,当激素减至0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹或10 mg/d,可逐渐降低免疫抑制剂的剂量。如果在减量过程中出现新发水疱,数量<3个,首先外用强效激素,如果1周后没有控制,仍有新发水疱1~3个,将剂量升至减量前的剂量。如果新发水疱大于3个,将剂量升至减量前两个剂量。

在应用上述推荐剂量激素联合免疫抑制剂治疗失败的患者,可考虑下列冲击治疗。在冲击治疗的多种方案中,以甲泼尼龙冲击治疗最常用。甲泼尼龙500 mg或1 000 mg静脉滴注,连用3 d,然后恢复到冲击前的激素治疗剂量。如果效果不好,3周后可重复冲击1次,一般2个周期后皮损基本消退。冲击治疗前多与免疫抑制剂联用,冲击治疗期间免疫抑制剂不需停药。部分患者冲击治疗好转后会复发,再次冲击仍然有效。

表2 寻常型天疱疮治疗前后推荐检查项目

治疗前	治疗期间
<p>强烈推荐</p> <ul style="list-style-type: none"> ·PDAI、JPDSS及国内标准评估病情严重程度 ·血常规、肝肾功能、电解质、血脂、HBV、HCV、糖耐量、C反应蛋白 ·免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM) ·体重、血压 ·胸腹CT排除潜在肿瘤 ·评估消化性溃疡、结核 ·评估骨质疏松:骨密度(特别是中老年女性) <p>一般推荐</p> <ul style="list-style-type: none"> ·内镜:评估食管、咽喉部有无糜烂溃疡,有无胃及十二指肠溃疡 ·结核菌素试验或γ干扰素释放试验:如果有结核病史或近期接触过结核患者,必要时预防性应用抗结核药 ·检查是否存在青光眼或白内障 ·评估CD4/CD8 	<p>强烈推荐</p> <ul style="list-style-type: none"> ·周期性检测血尿粪常规、肝肾功能、血脂、电解质、C反应蛋白、糖化血红蛋白、血糖、胸部和髋关节X线拍片 ·PDAI、JPDSS及国内标准评估病情严重程度 ·开始治疗后每1~2周检测抗桥粒芯糖蛋白抗体,病情稳定后每月检测1次 ·每半年检测1次骨密度 ·仔细检查糖皮质激素相关精神和神经系统症状 <p>一般推荐</p> <ul style="list-style-type: none"> ·抗真菌制剂漱口 ·皮肤溃疡部位常见致病微生物培养 ·从开始治疗到早期维持治疗(泼尼松0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,或20 mg/d,每2~3个月检测β-D葡聚糖和巨细胞病毒抗体及载量,并根据巨细胞病毒检测结果进行相应治疗 ·伴有口腔溃疡的患者应及时请口腔科会诊,进行口腔对症处理

注:PDAI:天疱疮疾病面积指数;JPDSS:天疱疮病情严重程度评分;HBV:乙型肝炎病毒;HCV:丙型肝炎病毒

(二)免疫抑制剂:中重度患者应早期在激素治疗的同时联合应用免疫抑制剂,特别是存在糖尿病、高血压、骨质疏松等的患者,更需早期联合。联合应用免疫抑制剂可缩短激素开始减量的时间,且可以在激素减量过程中防止疾病复发^[8]。

1. 硫唑嘌呤(推荐等级B):为一线免疫抑制剂^[7-8],剂量 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,起效时间6周。应用前应检查巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)活性,在酶活性正常的患者,可正常使用。在酶活性较低的患者应使用维持量($0.5 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。在无酶活性的患者禁用,以免引起严重的骨髓抑制,此严重不良反应最常在使用4~10周后突然出现。建议起始剂量为50 mg/d,若没有不良反应发生,可在1~2周后加至正常剂量。若发生了不良反应,则应立即停药。用药期间需要密切监测血常规。硫唑嘌呤的主要优势是可降低激素的累积剂量。

2. 吗替麦考酚酯(MMF)(推荐等级B):亦为一二线免疫抑制剂^[4-5]。在体重为75 kg的患者,推荐剂量为2 g/d,为了减轻消化道不良反应,可采用每周增加500 mg的方法直至2 g/d为止。对于复发性PV或对常规治疗无效的顽固性PV患者,MMF有显著效果。激素联合MMF比单纯使用泼尼松和泼尼松联合硫唑嘌呤需要更小的泼尼松控制量,还可加快泼尼松减量,减少泼尼松累积量^[9]。

3. 环磷酰胺及甲氨蝶呤(推荐等级C1):为二线免疫抑制剂,环磷酰胺 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服,一般50~100 mg/d,早晨顿服并大量饮水可减少膀胱毒性。甲氨蝶呤10~20 mg/周口服,次日口服叶酸5~15 mg。

4. 环孢素(推荐等级C1):为二线免疫抑制剂,常用剂量 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

(三)生物制剂:

1. 利妥昔单抗(推荐等级C1):是人鼠嵌合型CD20单克隆抗体,能选择性杀伤B淋巴细胞。不推荐常规使用,在应用泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合至少1种免疫抑制剂治疗12周无效、激素减量后出现复发、出现激素应用禁忌证的患者可考虑应用。下列患者禁止应用:活动性结核或其他细菌感染;活动性肝炎或其它病毒感染;HIV阳性;恶性肿瘤;严重心肝肾肺疾病及血液系统疾病者等。使用方法:1 000 mg 静脉滴注每2周1次,或 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每周1次,连用4周。皮损消退后预防性治疗无任何作用^[10]。应用利妥昔单抗不需应用激素或免疫抑制剂^[10]。

2. 英夫利西单抗(推荐等级C2):是嵌合性抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体。虽然英夫利西单抗能降

低抗Dsg1和3抗体水平,但联合激素治疗与激素单独应用相比并无显著性差异^[11]。目前的证据尚不足以证实该抗体对PV有效。

(四)静脉注射免疫球蛋白(IVIG)(推荐等级B):多用于常规治疗无效的顽固性疾病或出现激素或免疫抑制剂禁忌证的患者。常规剂量 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用5 d。病情如未缓解,可每月使用1次,直至病情控制。多与激素及免疫抑制剂联合应用,与利妥昔单抗合用效果更佳。在合并偏头痛的PV患者中,应用要小心,此类患者可发生无菌性脑膜炎。此外,IgA缺乏的患者禁用,易出现严重的过敏反应。

(五)血浆置换和免疫吸附(推荐等级C1):血浆置换目前尚无标准治疗方案,一般7~10 d内进行2~3次,每次置换1~1.5倍血浆容积,可去除90%的致病抗体。血浆置换相对安全,主要风险来自应用激素和免疫抑制剂引起的感染。

免疫吸附:临床应用最广的免疫吸附剂为葡萄球菌蛋白A(简称蛋白A),其氨基末端的Fc结合区与自身抗体(主要是IgG型)及循环免疫复合物的Fc段特异性结合,从而将致病的自身抗体清除。目前尚无标准的治疗方案,一般可采用连续4 d为1个疗程,1个月后可重复进行^[12]。

不论血浆置换还是免疫吸附,只是清除血浆中致病抗体,需与激素和免疫抑制剂联合应用,以抑制抗体的产生。

(六)局部治疗:保护皮肤创面和预防继发感染,保持创面干燥,高蛋白饮食。小面积破溃,不需包扎,每日清创换药后暴露即可;大面积破溃可用湿性敷料,避免用易粘连的敷料。破溃处外用抗菌剂,防止继发感染。外用碱性成纤维细胞生长因子可促进糜烂面愈合。口腔内糜烂或溃疡可用利多卡因、制霉菌素和生理氯化钠溶液配成含漱液,每日漱口2~3次。头皮糜烂或溃疡对治疗较抵抗,愈合时间较长,全身皮损消退后头皮损害依然会存在,可用激素软膏联合抗生素软膏。眼部需每日用生理氯化钠溶液冲洗数次,防止球睑结膜粘连,可外用抗生素眼膏预防感染。

总之,PV的治疗选择较多,应根据患者的实际情况选择,除了病情严重程度以外,患者的伴随疾病也会影响药物的选择。对PV患者的治疗流程可参见图2。

参加讨论专家名单(以姓氏汉语拼音为序) 蔡大幸(山东大学齐鲁医院)、曹鸿玮(郑州大学第五附属医院)、邓丹琪

(昆明医科大学第二附属医院)、范雪莉(第四军医大学西京皮肤医院)、高顺强(河北医科大学第四医院)、高军(兰州大学第一医院)、顾军(第二军医大学附属长海医院)、郭竹秀(南昌大学第一附属医院)、何焱玲(首都医科大学附属北京朝阳医院)、侯素春(香港大学深圳医院)、黄琼(复旦大学附属华山医院)、江萍(广西壮族自治区人民医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘晓明(香港大学深圳医院)、刘毅(中国医学科学院北京协和医学院皮肤病研究所)、廖理超(安徽省立医院)、陆前进(中南大学湘雅二医院)、骆丹(南京医科大学第一附属医院皮肤科)、吕小岩(四川大学华西医院)、吕新翔(内蒙古医科大学附属医院)、满孝勇(浙江大学医学院附属第二医院)、潘萌(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、彭学标(南方医科大学南方医院)、商涛(厦门大学附属第一医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、万屏(昆明医科大学第一附属医院)、王爱民(海南省皮肤病医院)、王宝玺(中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院)、王刚(第四军医大学西京皮肤医院)、王鹏(新疆维吾尔自治区人民医院)、王云(北京大学第一医院)、肖汀(中国医科大学附属第一医院)、徐哲(首都医科大学附属北京儿童医院)、张峻岭(天津市中医药研究院附属医院)、甄莉(山西医科大学第一医院)、周春丽(第三军医大学新桥医院)、周飞红(武汉市第一医院)、郑淑云(哈尔滨医科大学第一医院)、朱武(中南大学湘雅医院)、左亚刚(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

执笔者 左亚刚

参 考 文 献

[1] Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus [J]. J Dermatol, 2014, 41(6): 471-486. DOI: 10.1111/1346-8138.12486.
 [2] Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus [J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(6): 1043-1046. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
 [3] 冯素英, 周武庆, 张洁尘, 等. 天疱疮患者桥粒芯糖蛋白抗体水平和疾病活动度关系及变化规律分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 461-464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.07.003.
 Feng SY, Zhou WQ, Zhang JC, et al. Fluctuations in anti-desmoglein antibody levels and their relationship with disease activity in patients with pemphigus[J]. Chin J Dermatol, 2014, 47(7): 461-464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.07.003.
 [4] Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, et al. Management of

pemphigus vulgaris: challenges and solutions [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2015, 8: 521-527. DOI: 10.2147/CCID.S75908.
 [5] Hertl M, Jedlickova H, Karpatsi S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(3): 405-414. DOI: 10.1111/jdv.12772.
 [6] Wang M, Gao Y, Peng Y, et al. Yearly reduction of glucocorticoid dose by 50% as tapering schedule achieves complete remission for 124 pemphigus vulgaris patients [J]. J Dermatol, 2016, 43(3): 325-328. DOI: 10.1111/1346-8138.13071.
 [7] 渠涛, 王宝玺. 107例天疱疮回顾性研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(12): 756-759.
 Qu T, Wang BX. A retrospective study of 107 cases of pemphigus [J]. J Clin Dermatol, 2002, 31(12): 756-759.
 [8] Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(2): 264-271. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.038.
 [9] Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(7): 855-860. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x.
 [10] Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial [J]. Dermatology, 2014, 228(2): 158-165. DOI: 10.1159/000357031.
 [11] Hall RP, Fairley J, Woodley D, et al. A multicentre randomized trial of the treatment of patients with pemphigus vulgaris with infliximab and prednisone compared with prednisone alone [J]. Br J Dermatol, 2015, 172(3): 760-768. DOI: 10.1111/bjd.13350.
 [12] Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology [J]. Arch Dermatol Res, 2010, 302(4): 241-253. DOI: 10.1007/s00403-009-1024-9.

(收稿日期:2016-07-25)

(本文编辑:颜艳)

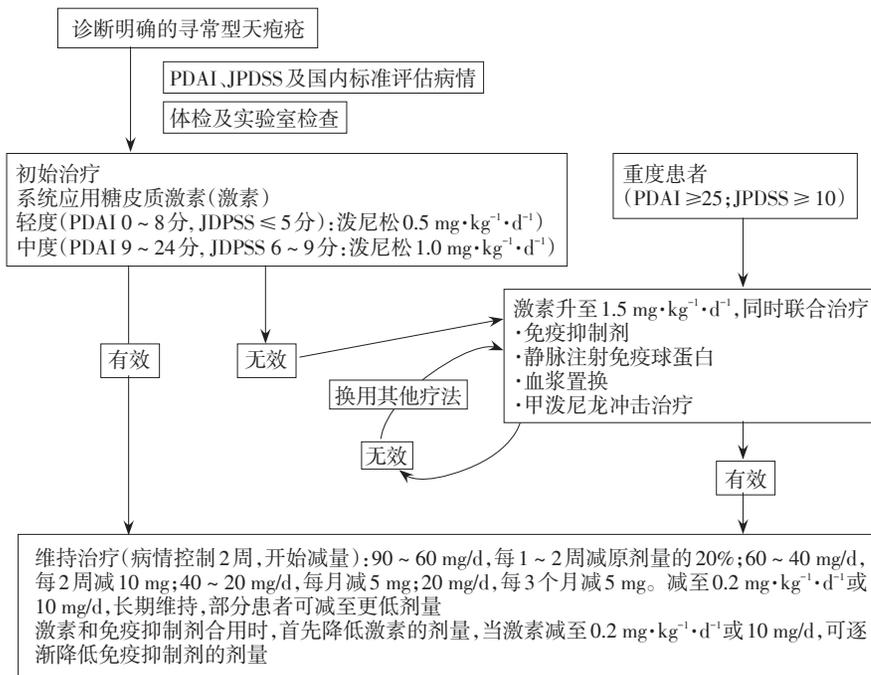


图2 寻常型天疱疮治疗流程图 PDAI:天疱疮疾病面积指数;JPDSS:天疱疮病情严重程度评分