



皮肤性病诊治 新进展

张建中 主编

2011 - 2012



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

皮肤性病诊治新进展

PIFUXINGBING ZHENZHI XINJINZHAN

主 编 张建中

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 琳	王秀丽	乌日娜	方 红	邓丹琪
冉玉平	毕志刚	刘 玮	刘晓明	孙秋宁
杜 娟	李 惠	李文海	李远宏	李若瑜
李福秋	肖 汀	肖生祥	何 黎	张建中
张锡宝	陆前进	陆洪光	陈 周	陈 翔
范卫新	郑 敏	郝 飞	姚志荣	晋红中
栗玉珍	顾 恒	徐丽敏	高天文	高兴华
涂 平	章星琪	普雄明	曾 抗	赖 维
雷铁池	熊俊浩	潘 萌		

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静 吴 超

图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤性病诊治新进展/张建中主编. —北京:人民军医出版社, 2011.9
ISBN 978-7-5091-4962-1

I. ①皮… II. ①张… III. ①皮肤病-诊疗 ②性病-诊疗 IV. ①R75

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 143994 号

策划编辑: 吴磊 黄建松 文字编辑: 黄翎兵 责任审读: 余满松

出版人: 石虹

出版发行: 人民军医出版社

经销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编: 100036

质量反馈电话: (010)51927290; (010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300-8751

网址: www.pmmp.com.cn

印、装: 北京印刷一厂

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 17.75 字数: 468 千字

版、印次: 2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001-1500

定价(含光盘): 80.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

办公室

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

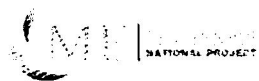
《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。

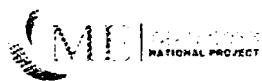


二〇〇六年八月二十九日



内 容 提 要

本书介绍了天疱疮、皮肤老化、人乳头瘤病毒感染皮肤病、药物相关的皮肤不良反应、皮肤血管炎、妊娠期皮肤病、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病皮肤病、儿童特应性皮炎、系统性硬皮病、表皮恶性肿瘤、银屑病、贝赫切特综合征、遗传性皮肤病、麻风病等皮肤病的相关研究进展及新治疗方法和经验，并详解了“中国湿疹诊疗指南”“甲真菌病诊疗指南”“银屑病诊疗指南”“慢性荨麻疹诊疗指南”“马拉色菌相关疾病诊疗指南”“雄激素性秃发诊疗共识”“白癜风治疗指南”“皮肤型红斑狼疮诊疗指南”“痤疮治疗指南”“体股癣诊疗指南”。其内容突出了科学性、先进性、时效性和实用性，是临床医师学习与再提高的实用工具书。



编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

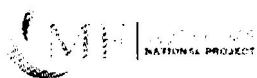
刘玉清 赵继宗 湛贻璞 罗 玲 杨 民 解江林
张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 史 红 冯秋阳

专家委员会委员 (以姓氏笔画为序)

于 欣	于健春	王 辰	王宁利	王拥军	王晓峰
丛玉隆	刘国仗	刘梅林	孙 燕	孙宁玲	纪立农
李 宁	李大魁	李兰娟	李春盛	杨文英	杨庆铭
张学军	张建中	陆道培	陈洪铎	范建高	林三仁
周东丰	郎景和	赵水平	赵堪兴	赵靖平	胡大一
项坤三	贾继东	高兴华	高润霖	郭应禄	郭继鸿
黄 峻	梁万年	韩德民	傅志宜	曾正陪	黎晓新



前言

医疗卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才建设是推进医疗卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。卫生部《医药卫生中长期人才发展规划（2011-2020年）》要求全国卫生技术人员继续医学教育覆盖率达到80%，因此，继续医学教育作为全国医药卫生人员毕业后业务再提高的重要方式任重道远。

《国家级继续医学教育项目教材》（以下简称《教材》）在2005年经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写。该《教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，反映了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面、系统，以综述为主，能代表相关学科的学术共识，而非某些专家的个人观点；五是运用传媒出版技术，图文视听并举。

“十一五”期间，《教材》在最短的时间内启动了策划、编辑制作、学术推广等工作，自2006年以来已出版60余个分册，涉及近30个学科，总发行量50余万册。综观《教材》，每一册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育唯一推荐教材，同时被国家新闻出版总署定为“十一五”“十二五”国家重点出版物。本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套系列教材可能存在不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会

2011年6月

目 录

第1章 造血干细胞移植治疗天疱疮研究进展	曾 抗 闫 璐 (1)
一、天疱疮免疫异常的理论	(1)
二、HSCT 治疗天疱疮的实际应用	(2)
三、存在的问题	(4)
第2章 CD147/basigin 在黑色素瘤等恶性肿瘤中的作用机制	陈 翔 金藏拓郎 (7)
研究现状与进展	(7)
第3章 皮肤老化	陈 周 (12)
一、研究现状与进展	(12)
二、研究与应用前景	(15)
第4章 生物制剂在皮肤科的应用	邓丹琪 (18)
一、常见生物制剂的分类及特性	(18)
二、临床应用情况	(21)
第5章 糖尿病皮肤表现及其病理机制研究进展	方 红 (27)
一、主要或特有的皮肤损害	(27)
二、合并皮肤感染性疾病	(30)
三、降糖药物治疗所致皮肤并发症	(31)
第6章 朗格汉斯细胞的免疫耐受功能研究新进展	高天文 李 巍 田阳子 (33)
一、朗格汉斯细胞的 DCs 亚群	(33)
二、朗格汉斯细胞的抗感染免疫作用	(34)
三、朗格汉斯细胞的免疫耐受作用	(34)
第7章 人乳头瘤病毒感染性皮肤病的治疗方法	霍 玮 高兴华 (38)
一、民间疗法或自我无创治疗	(38)
二、外创性疗法	(39)
三、杀病毒疗法	(40)
四、抗有丝分裂疗法	(40)
五、免疫疗法	(41)
六、其他疗法	(41)
七、综合疗法	(41)
第8章 光致癌作用的机制	顾 恒 陈 旭 (47)
一、皮肤免疫系统与光致癌	(47)
二、DNA 损伤与光致癌	(50)
三、肿瘤相关信号通路与光致癌	(50)

四、氧化应激与光致癌	(51)
第9章 皮肤对药物的不良反应	钟 华 郝 飞 (54)
一、主要临床表现	(54)
二、皮肤药物不良反应的发生机制	(57)
三、诊断方法	(58)
第10章 皮肤屏障与相关皮肤病	何 黎 (62)
一、皮肤结构与皮肤屏障	(62)
二、棘层、颗粒层与皮肤屏障	(63)
三、基底层与皮肤屏障	(64)
四、对皮肤屏障的评价	(64)
五、常见皮肤病	(64)
第11章 皮肤血管炎治疗进展	晋红中 赵 娜 (68)
一、一般处理措施	(68)
二、药物治疗	(69)
三、复发或者顽固性血管炎的治疗	(70)
第12章 人毛囊隆突区神经嵴干细胞-黑素细胞定向分化的分子调控机制	雷铁池 (73)
一、毛囊隆突区的生物学特点	(73)
二、隆突区干细胞栖居地壁龛结构	(74)
三、影响和限制多能干细胞的因素	(74)
四、黑素细胞定向分化与白癜风皮损	(75)
第13章 妊娠期皮肤变化及妊娠期皮肤病诊治	李 惠 陈爱军 (77)
一、妊娠期生理性皮肤变化	(77)
二、妊娠对妊娠前皮肤病的影响	(78)
三、妊娠期常见皮肤病	(78)
第14章 皮肤老化的新形式——热老化	李文海 陈 周 (82)
一、皮肤皱纹形成的原因	(82)
二、红外线对皮肤皱纹形成的作用	(82)
三、热对皮肤老化的作用	(83)
第15章 现代化激光技术在皮肤光老化治疗中的应用	李远宏 (86)
一、非剥脱激光嫩肤方案	(86)
二、剥脱性激光嫩肤方案	(90)
三、点阵化激光换肤术	(90)
第16章 带状疱疹后遗神经痛及其防治现状	栗玉珍 柏冰雪 (93)
一、简介	(93)
二、治疗措施	(94)
三、预防措施	(97)
第17章 化妆品全成分标识解读	刘 玮 (100)
一、化妆品全成分标识的含义及规定	(100)

二、化妆品成分分类	(101)
三、常见化妆品的安全性问题解答	(103)
第18章 糖尿病性皮肤病	陆洪光 (106)
一、病因及发病机制	(106)
二、临床表现	(107)
三、预防和治疗	(110)
第19章 儿童特应性皮炎的长期治疗管理	马琳 申春平 (112)
一、基本治疗	(112)
二、药物治疗	(113)
三、物理疗法	(115)
第20章 天疱疮发病机制研究进展	潘萌 (117)
一、桥粒芯糖蛋白的补偿学说	(117)
二、非桥粒芯糖蛋白的致病作用	(118)
三、细胞凋亡学说	(118)
四、基底细胞塌陷皱缩假说	(119)
五、胞内信号传导学说	(119)
六、T细胞在PV中的作用	(119)
第21章 局限性硬皮病的病情评估及治疗措施	孙秋宁 杜伟 (122)
一、病情评估	(122)
二、治疗措施	(123)
第22章 表皮恶性肿瘤研究进展	涂平 (126)
一、流行病学	(126)
二、发病机制	(127)
三、临床特点	(129)
四、诊断	(129)
五、治疗措施	(129)
第23章 5-氨基酮戊酸光动力学疗法在皮肤科的应用	王秀丽 王宏伟 (133)
一、基本概念	(133)
二、光动力效应及影响因素	(134)
三、ALA代谢和ALA-PDT作用机制	(134)
四、优势和不足	(135)
五、在国内外的应用现状	(135)
六、临床应用效果	(135)
七、不良反应和注意事项	(137)
第24章 贝赫切特综合征	乌日娜 (140)
一、流行病学	(140)
二、病因及发病机制	(141)
三、临床特征	(142)

四、病理改变	(143)
五、诊断与鉴别诊断	(143)
六、治疗措施	(143)
第25章 皮肤软组织的细菌机会感染	肖生祥 (147)
一、机会感染的基本条件	(147)
二、机会感染的种类	(148)
三、常见病原体及其特点	(149)
四、诊断	(150)
五、治疗原则	(150)
第26章 泛发性脓疱型银屑病诊断标准与治疗措施	肖汀邱里 (152)
一、诊断标准	(152)
二、治疗措施	(152)
第27章 中西医结合治疗银屑病的思路和方法	徐丽敏 (157)
一、中、西医病因病机分析	(157)
二、中、西医结合施治	(158)
三、辨证与辨病相结合	(159)
四、中药西用化	(159)
第28章 遗传性皮肤病产前诊断技术	梁键莹 姚志荣 (161)
一、胎儿皮肤活检技术	(161)
二、分子生物学技术	(162)
三、植入前遗传学诊断	(162)
四、产前诊断的伦理学问题	(163)
第29章 维A酸在皮肤科的应用现状与进展	张锡宝 (165)
一、研发与应用简史	(165)
二、作用机制	(166)
三、皮肤科主要适应证	(166)
四、主要不良反应	(169)
五、儿童使用维A酸注意事项	(169)
第30章 毛发皮肤疾病皮肤镜检查的应用价值	章星琪 (172)
一、正常头皮的皮肤镜征象和组织像	(172)
二、脱发疾病的皮肤镜征象与病理联系	(173)
三、皮肤镜对脱发疾病鉴别诊断和治疗效果评判价值	(175)
四、皮肤镜对毛发生物学研究的作用及其不足	(176)
第31章 血管内皮细胞生长因子及其受体在银屑病发病机制中的作用 ...	陈佳琦 郑敏 (178)
一、VEGF与VEGFRs	(179)
二、VEGF与银屑病发病机制	(179)
三、VEGFR与银屑病发病机制	(180)
第32章 银屑病患者社会心理问题及心理治疗	普雄明 (184)

一、社会心理问题	(184)
二、心身疾病属性的基础研究	(185)
三、身心健康教育	(186)
四、心理治疗	(187)
第33章 麻风病联合化疗及其常用药物	熊俊浩 毛 翀 (190)
一、联合化疗	(190)
二、常用药物	(191)
第34章 “中国湿疹诊疗指南”解读	张建中 (195)
一、制定指南的背景	(195)
二、指南主要特点	(196)
三、适用对象	(196)
第35章 “银屑病治疗指南”解读	刘晓明 (201)
一、治疗原则	(201)
二、疗法选择	(202)
三、外用药治疗	(202)
四、物理疗法	(203)
五、内用药治疗	(203)
六、生物制剂	(208)
七、中医中药	(208)
八、心理治疗	(208)
第36章 “甲真菌病诊疗指南”解读	李若瑜 郑岳臣 (210)
一、流行病学资料	(210)
二、病原学检查具有重要意义	(211)
三、临床类型与诊断和治疗相关	(211)
四、诊断方法	(212)
五、鉴别诊断思路	(213)
六、治疗方案的选择依据	(214)
七、治疗失败的原因及对策	(215)
第37章 “慢性荨麻疹诊治指南”解读	毕志刚 (217)
一、病因	(217)
二、发病机制	(218)
三、分类	(219)
四、鉴别诊断	(220)
五、实验室检查	(220)
六、治疗	(221)
第38章 “马拉色菌相关疾病诊疗指南”解读	冉玉平 (224)
一、分类和命名	(224)
二、与马拉色菌相关的皮肤病	(228)

三、研究现状与进展	(233)
第39章 “体股癣治疗指南”解读	李福秋 (235)
一、明确定义及特殊部位的表现	(235)
二、明确由真菌感染引起	(235)
三、发病机制	(236)
四、传染途径及易感因素	(236)
五、临床表现	(236)
六、诊断标准	(237)
七、鉴别诊断	(237)
八、治疗	(237)
九、预防及注意事项	(238)
第40章 “白癜风治疗共识(2009版)”解读	杜娟 (240)
一、制定指南的必要性	(240)
二、白癜风发病机制与临床分型和分期	(240)
三、2009版专家共识的特点	(241)
四、诊断与治疗	(242)
第41章 红斑狼疮研究进展	陆前进 (244)
一、发病特点	(244)
二、基础研究进展	(245)
三、临床研究进展	(246)
四、治疗	(247)
第42章 “中国痤疮治疗指南”解读	赖维 (251)
一、指南制订背景	(251)
二、指南制订的必要性和迫切性	(251)
三、指南制订依据	(252)
四、指南主要内容	(252)
五、治疗措施	(254)
第43章 “中国雄激素性秃发诊疗共识”解读	范卫新 孙蔚凌 (262)
一、病因和发病机制	(262)
二、临床表现	(262)
三、诊断	(263)
四、鉴别诊断	(264)
五、治疗措施	(264)
测试题	(266)
学习培训及学分申请办法	(268)

造血干细胞移植治疗天疱疮研究进展

第 1 章

曾 抗 闫 璐

南方医科大学南方医院

天疱疮 (pemphigus) 是一种可累及全身皮肤、黏膜的自身免疫性皮肤病。应用造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病是近年来新的研究热点。下面就天疱疮免疫异常的理论研究进展、干细胞移植治疗的应用及存在的问题做一综述。

天疱疮是一种严重的易致死的自身免疫性大疱性皮肤病。根据靶抗原和临床表现,通常将天疱疮分为寻常型天疱疮 (pemphigus vulgaris, PV) 及其变型增殖型天疱疮 (pemphigus vegetans), 落叶型天疱疮 (pemphigus foliaceus, PF) 及其变型红斑型天疱疮 (pemphigus erythematosus, PE)。20 世纪 90 年代又增加了疱疹样天疱疮 (pemphigus herpetiformis, PH)、副肿瘤性天疱疮 (paraneoplastic pemphigus, PNP)、药物诱导天疱疮 (drug-induced pemphigus)、IgA 天疱疮 (IgA pemphigus) 等新亚型。最近流行病学调查显示,天疱疮在不同人种中的发病率在 0.76 ~ 16.1/100 万,且呈上升趋势,其中 PV 是临床类型中最常见的一种,其构成比 $\geq 80\%$ 。经典理论研究认为,天疱疮患者体内存在针对桥粒芯糖蛋白 3 (desmoglein 3, Dsg 3)、桥粒芯糖蛋白 1 (desmoglein 1, Dsg 1) 的 IgG 型自身抗体,抗体与角质形成细胞 (keratinocyte, KC) 表面的抗原分子结合,导致细胞间的黏附能力丧失。

目前系统应用糖皮质激素仍是治疗天疱疮的主要方案。但患者的病情进展及对激素的反应存在较大个体差异,减药或停药过程中易出现病情反复,且长期使用激素产生的不良反应及并发症可成为该病患者的主要死亡原因。尽管目前已有多种新的辅助治疗方案,其有效性及安全性尚待验证,尤其重症难治性天疱疮的最佳治疗方案更缺乏经验及证据。应用造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 重建正常的免疫体系,最终使机体恢复正常的免疫平衡系统,是近年来国内外研究的热点。随着造血干细胞移植和天疱疮基础、临床研究的深入,造血干细胞移植在天疱疮治疗中已取得一些新进展。

一、天疱疮免疫异常的理论

(一) 体液免疫异常

在 Pias EK 等学者报道中,活动期 PV 患者的表皮内及血清中有抗 Dsg 3 型 IgG,在体外表皮培养细胞中加入患者血清中的 IgG 可诱导出表皮内裂隙,且动物实验也证明了自身抗体的致病性,将患者血清被动转移至新生鼠可使之出现类似天疱疮的表现。除此之外,有报道 PV 患者细胞之间

的黏附能力降低是由患者 IgG 和非 IgG 共同作用的结果。有学者发现在巴西地方性 PF 发病过程中, IgG4、IgE 和 IgM 抗 Dsg1 型抗体均参与其中。最新病案报道 IgG/IgA 天疱疮有抗 Dsg3 型 IgG 和 IgA, 也有抗 Dsg1 型的 IgA。虽然很多研究都表明天疱疮非单一发病机制, 存在除 Dsg 外的许多其他抗原, 但迄今为止 Dsg 3、Dsg 1 抗体仍被认为是发病的中心环节。目前临床上 Dsg 3、Dsg 1 在天疱疮的诊断、疾病发展和预后判断中均具有重要参考价值。

(二) 辅助性 T 细胞异常应答

辅助性 T 细胞 (Helper T cells, Th) 也称为 CD4⁺ 细胞。当 Th 细胞被激活, 通过分泌细胞因子, 可能参与了炎症细胞的浸润、纤溶酶原-纤溶酶的激活引起 KC 间黏附能力的丧失, 角蛋白丝退缩, 从而形成水疱。与天疱疮有关的细胞因子主要由 Th1 细胞为主产生的 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 、IL-12 等和由 Th2 细胞为主产生的 IL-4、IL-5、IL-10 等。有研究表明, PV 患者血清中 Th2 细胞比正常人显著增多, 在活动期中又比缓解期显著增多。Nagel A 等通过测定 PV 患者血清中 Th2 调控的 Dsg3 特异性抗体 IgE 及 IgG4, 显示急性发作期较缓解期显著增高, 并且急性期患者表皮细胞间可见 IgE 沉积物。故推测 Th2 细胞可能是发病的关键, 通过与 MHC-II (主要组织相容性复合体, major histocompatibility complex) 递呈的多肽抗原反应被激活, 分泌细胞因子, 促进 B 细胞产生免疫球蛋白, 协助 PV 发病的免疫反应。

(三) 调节性 T 细胞的耐受

CD4⁺、CD25⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg 细胞) 是一群介导免疫耐受的抑制性 T 细胞, 可能通过细胞接触或细胞因子的分泌 (IL-10、TGF- β 等) 对 Th 细胞的增殖进行负调节, 以“主动”的方式参与免疫应答/免疫耐受的调控, 对免疫的过度活化起抑制作用, 从而维持免疫内环境稳定, 阻止天疱疮的产生。其中 Foxp 3 (forkhead/winged helix transcription factor 叉状头/翅膀状螺旋转录因子) 是目前公认的 Treg 细胞的最敏感的标志之一。日本学者发现, Treg 细胞在 PV 患者显著减少, 并通过半定量 RT-PCR 检测 Foxp 3 基因得到一致结论。Alecu M 等认为, CD28 蛋白共刺激对 Treg 细胞激活起着不可或缺的作用。对 16 名 PV 患者血清检测发现, Treg 细胞较正常对照组减少, 同时 CD28 分子表达显著性降低。

(四) NK 细胞异常

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 可能在 PV 发病过程起一定作用。在 PV 患者中 NK 细胞呈过度激活状态, 可能在其中起抗原提呈样作用, 通过刺激 CD4⁺ T 细胞分泌炎症因子 (IL-6、IL-8 和 IFN- γ), 也可能调控 IL-12、IL-10 和 IL-5 促进 Th2 细胞的免疫表达, 具体机制不详。

二、HSCT 治疗天疱疮的实际应用

既然明确天疱疮为一种免疫异常的自身抗体相关的大疱性皮肤病, 而其发病机制相当复杂且尚未阐明, 故针对某一通路、细胞因子或受体蛋白的治疗方法效果也许有限。移植造血干细胞以重建正常的免疫和造血系统, 在自身免疫性疾病已有广泛应用, 也使重症难治性天疱疮的治愈成为可能。按造血干细胞来自患者自身与否可分为自体移植、同基因移植 (指同卵双生) 和异基因移植。常见来源有骨髓、外周血和脐带血 3 种。至今 HSCT 治疗天疱疮的文献报道并不多见。

(一) 自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, Auto-HSCT) Auto-

HSCT采用患者自体细胞,不需配型,不会发生排斥反应和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),因而施术安全性高。加之术后恢复快,术后可停用所有药物,因而生存质量高。但由于基因未改变,故尚有一定的复发率,需要特殊的细胞分化及诱导技术支持。

2004年,美国芝加哥报道了1例auto-HSCT的个案,患者为31岁西班牙裔女性,诊断为难治性PF,经过泼尼松 $[0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 治疗3个月及2种以上免疫抑制疗法病情未能控制,遂决定行Auto-HSCT治疗。外周血动员方案:环磷酰胺(cyclophosphamide, CY) $2\text{g}/\text{m}^2$ 静脉推注,72h后G-CSF $100\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 皮下注射及CD34⁺细胞采集;高剂量免疫抑制预处理:CY $[50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{days-5, -4, -3, and -2, 总量 } 200\text{mg}/\text{kg}]$ + 兔抗胸腺免疫球蛋白(rATG) $[0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{day-6, 1.25mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{days-5, -4, -3, -2, 总量 } 5.5\text{mg}/\text{kg}]$ + 甲泼尼龙 $1.0\text{g}/\text{d}$ 在rATG前使用;移植后予粒细胞集落刺激因子[G-CSF, $5\text{mcg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]皮下注射直至中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)达 $500/\text{mcI}$,并且预防性使用抗感染药物达6~12个月。HSCT后10个月患者鼻部及头皮有少量红斑样PF出现,局部使用激素效果好。监测术后19个月无大面积复发,无严重并发症,复查血清抗体从1:640降至1:20(术后1年)。

2007年,广东南方医科大学南方医院曾抗等报道了我国首例自体外周血干细胞移植治疗天疱疮取得成功。患者经糖皮质激素和免疫抑制药治疗效果不佳,移植2个月前出现股骨头无菌性坏死,病情加重。2003年,实施自体外周血干细胞移植。动员方案为环磷酰胺(CTX) $(4\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{连续 } 2\text{日, 共 } 6\text{g})$ + G-CSF(WBC接近0时给予 $5\mu\text{g}/\text{kg}$) + 利妥昔单抗($375\text{mg}/\text{m}^2$,即 $600\text{mg}/\text{d}\cdot 1\text{次}$,用药后第7日),WBC $>5\times 10^9/\text{L}$ 时开始采集。预处理方案:CTX $[50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d-4, -3, -2, -1}]$, ATG $[125\text{mg}/\text{d, 即 } 2.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d-4, -3, -2, -1}]$, 利妥昔单抗($375\text{mg}/\text{m}^2$,即 $600\text{mg}/\text{d}\cdot\text{d } 0, 7$)。移植后即停用激素,免疫重建良好,随访1年无复发及相关并发症。

2010年,北京丰台医院韩秀娟等也报道了1例自体外周血造血干细胞移植治疗难治性寻常型天疱疮。应用CTX、G-CSF进行动员。预处理用CTX + 磷酸氟达拉滨(Flud) + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)进行。移植后6个月,病情稳定,远期效果在进一步观察中。

(二) 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(allogeneic hemotoc stem cell transplantation, allo-HSCT)用供体造血干细胞来产生具有正常基因型的免疫细胞,从而消除异常的免疫细胞和易感基因,大大降低复发率。然而,Allo-HSCT易发生GVHD,且供者来源有限,循证医学证据显示淋巴细胞功能恢复不全使移植成功率下降,目前仍被认为是一种高风险的疗法。

来自Ahmedabad(艾哈迈达巴德市,印度)的一项单中心回顾性临床治疗数据显示,对9名PV患者(5男4女,平均年龄37.4岁,平均病程21个月,激素治疗无效,其中3位同胞供者HLA全相合,5位同胞供者HLA半相合,1位母亲供者半相合)进行非清髓性异基因造血干细胞输注。平均随访期为4.24年。受者预处理方案:环孢素A $[5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d } 1-3]$ + 泼尼松龙 $[0.4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d } 1-3]$ + ATG $[10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d } 1-3]$;细胞动员及移植过程为:供者GM-CSF $[10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d } 2, 3, 5-8, 10-13]$ 和G-CSF $[10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\cdot\text{d } 5-8, 10-13]$ 获取平均 $21.3\times 10^6/\text{kg}$ 骨髓源性单个核细胞(平均CD34⁺细胞计数 $6\times 10^6/\text{kg}$),第4日将未分离的骨髓输入受者的胸骨及后髂骨(80ml)、胸腺(2ml)、门脉(120ml)及外周血(200ml),并将第5~8日过程重复1次,在第9、14日对受者进行分离后的外周血干细胞输注。术后受者6个月每日注射环孢素A $[4\pm 1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 及泼尼松龙 $[0.4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,每月逐渐减量以抗排斥及保护混合嵌合状态。PV患者术后持续缓解,临床、免疫学正常,无严重并发症,监测骨髓及