

54例天疱疮初次住院患者临床回顾分析

刘景业^{1,2}, 尹莉¹, 尹志强^{1*}, 鲁严¹, 骆丹¹

(¹南京医科大学第一附属医院皮肤科, 江苏 南京 210029; ²江阴市第三人民医院皮肤科, 江苏 江阴 214400)

[摘要] 目的:总结54例初次住院天疱疮患者的临床特点及治疗经验。方法:分析2009年8月~2014年12月在南京医科大学第一附属医院皮肤科初次住院治疗的天疱疮患者的临床表现、实验室及病理检查、治疗方案及并发症等情况。结果:54例住院患者以寻常型天疱疮及红斑型天疱疮为主,临床可见皮肤水疱和(或)黏膜水疱性损害,组织病理检查为表皮内水疱,收治的54例患者中53例均系统使用糖皮质激素治疗,大多联合免疫抑制剂(主要为甲氨蝶呤或环磷酰胺),49例经治疗后痊愈或显效,总有效率90.74%,寻常型天疱疮和红斑型天疱疮在最大糖皮质激素使用量、最大激素量维持时间及住院天数方面无显著差异($P > 0.05$),副肿瘤性天疱疮的预后较差,低白蛋白血症和感染是影响预后的危险因素。结论:系统使用糖皮质激素是治疗天疱疮的首选,视病情联合使用免疫抑制剂可增加疗效,积极纠正低白蛋白血症和防治感染有利于病情缓解。

[关键词] 天疱疮;糖皮质激素;免疫抑制剂

[中图分类号] R758.66

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)06-874-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150624

天疱疮是一组严重威胁患者生命的自身免疫性疾病,临床特点为皮肤及黏膜出现松弛性水疱或大疱,尼氏征阳性,组织病理学特征为表皮内水疱,表皮及血清中存在抗桥粒芯糖蛋白抗体。目前天疱疮治疗以系统使用糖皮质激素为主,辅以免疫抑制剂如环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤及环孢素A等,对于病情危重的天疱疮患者可酌情使用静脉注射用人免疫球蛋白治疗。笔者回顾了南京医科大学第一附属医院皮肤科2009年8月~2014年12月初次住院天疱疮患者的临床资料,总结其临床特点及治疗经验。

1 对象与方法

1.1 对象

收集自2009年8月~2014年12月期间,在南京医科大学第一附属医院皮肤科初次住院治疗的天疱疮患者的临床资料,包括患者一般情况、临床表现、合并症、入院时实验室检查及病理检查结果和预后。

1.2 方法

54例患者除1例轻症寻常型天疱疮患者使用异甘草酸镁静脉注射治疗外,余均以系统使用糖皮

激素治疗为主,或联合甲氨蝶呤、环磷酰胺、人免疫球蛋白,辅以补钾、补钙、补充白蛋白等营养支持及抗感染治疗等。疗效判断标准:①痊愈:皮疹完全消退;②显效:无新发皮损,70%以上的皮疹消退;③未愈:病情未控制,或出现新发皮损,自动出院者;④死亡。

对例数较多的寻常型天疱疮和红斑型天疱疮患者的最大糖皮质激素使用量及维持时间、住院天数情况进行比较和统计分析;并且分析了静脉注射用人免疫球蛋白、大剂量糖皮质激素、低白蛋白血症、电解质紊乱、感染对本病的影响。

1.3 统计学方法

结果采用SPSS19.0软件进行分析,计量资料比较采用 t 检验,样本率的比较使用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2009年8月~2014年12月期间收治了54例初次住院治疗的天疱疮患者,包括寻常型天疱疮30例,红斑型天疱疮13例,落叶型天疱疮和增殖型天疱疮各1例,疱疹样天疱疮4例,副肿瘤性天疱疮5例,以寻常型及红斑型最为多见。其中男28例,女26例;年龄27~84岁,有3例患者发病年龄 <40 岁(5.56%),19例患者发病年龄在40~60岁(35.19%),32例患者发病年龄 >60 岁(59.26%),平均发病年龄61.85岁。病程17d~9年,平均20.13个月。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81301387);江苏高校优势学科建设工程(JX10231801)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yzq2802@sina.com

2.2 临床表现

伴有口腔等黏膜处损害者 20 例 (37.04%), 其中 5 例伴有外阴黏膜损害, 2 例伴有眼黏膜损伤, 5 例患者在发病初以口腔溃疡为主要症状就诊, 几乎所有患者皮损散发全身多处。14 例为寻常型患者, 红斑型患者无黏膜损害发生, 副肿瘤性天疱疮患者均伴有不同程度的黏膜损害。尼氏征阳性者 35 例, 其中寻常型 23 例 (65.71%)。首次就诊共有 15 例 (27.78%) 患者出现误诊, 其中 3 例误诊为大疱性类天疱疮, 2 例误诊为湿疹, 2 例误诊为过敏性皮炎, 2 例误诊为口腔溃疡, 1 例诊断为药疹, 1 例误诊为脓疱疮, 1 例误诊为中毒性表皮坏死松解型药疹, 1 例误诊为多形红斑, 1 例误诊为病毒疹, 1 例误诊为念珠菌性口腔炎。

2.3 合并症

27 例 (50%) 患者在天疱疮发病时即伴有一种或者多种疾病, 15 例患者伴高血压病, 伴 2 型糖尿病和肺部感染各 7 例, 5 例患者既往有脑梗塞病史, 伴冠心病、贫血者、胆囊炎、胆结石各 2 例, 伴高脂血症、心功能衰竭、银屑病、败血症、前列腺炎等各 1 例。副肿瘤性天疱疮患者中有 3 例伴 Castleman 病, 2 例经 CT 检查分别伴胸腺瘤、腹膜后肿瘤 (未经手术病理明确肿瘤性质)。

2.4 入院时实验室检查及病理检查

外周血白细胞增高 24 例, 中性粒细胞增高 19 例, 嗜酸粒细胞增高 4 例, 血红蛋白下降 5 例, 红细胞下降 4 例, C 反应蛋白增高 14 例, 血沉增快 11 例, 尿白细胞增高 16 例, 尿隐血 10 例, 尿蛋白阳性者 9 例, 11 例伴有低白蛋白血症, 7 例患者低钾, 12 例患者低钙, 5 例伴有肝功能异常, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和 (或) 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 增高, 8 例伴有肾功能异常, 血尿素氮和 (或) 肌酐增高。54 例患者大多在入院前 3 个月内或入院后立即接受皮肤组织病理检查, 且符合天疱疮病理诊断; 接受直接免疫荧光检查者 25 例, 有 3 例未见阳性; 间接免疫荧光检查者 24 例, 6 例阴性。

2.5 预后

住院治疗的天疱疮患者中痊愈者 17 例, 显效者 32 例, 4 例未愈, 1 例死亡 (死于肺部感染), 愈显率 (痊愈+显效) 为 90.74% (表 1)。寻常型天疱疮患者治疗的愈显率为 93.33%, 红斑型天疱疮愈显率为 92.31%, 两组愈显率比较无显著差异 ($\chi^2=0.014, P=0.905$); 落叶型、增殖型及疱疹样天疱疮患者经住院治疗病情均缓解; 3 例进行手术治疗的副肿瘤性天疱疮患者病情获得改善, 另 2 例因经济因素及病情较重, 自动出院。

2.6 寻常型与红斑型天疱疮患者治疗情况比较

将自动出院患者及死亡患者排除, 两组分别有 28 例和 12 例, 两组住院期间使用的最大糖皮质激素用量、最大激素量维持时间及住院天数无显著性差异 (表 2)。

2.7 静脉注射人免疫球蛋白对天疱疮治疗的影响

15 例病情较重患者在系统使用糖皮质激素的基础上静脉注射人免疫球蛋白, 最大糖皮质激素使用量为 $(123.75 \pm 93.11)\text{mg}$ (换算为泼尼松量), 显著高于未使用免疫球蛋白者的最大激素用量 $(49.17 \pm 24.83)\text{mg}$ ($t=3.86, P < 0.001$), 同时住院时间也较长 ($t=5.390, P < 0.001$), 两者住院期间的愈显率无显著性差异 ($\chi^2=2.799, P=0.094$, 表 3)。

2.8 其他影响因素

分别分析系统使用大剂量糖皮质激素、低白蛋白血症、电解质紊乱、感染等因素对本病住院时间及预后的影响。使用大剂量糖皮质激素 (静脉注射甲基强的松龙用量 $\geq 80 \text{ mg/d}$) 的患者住院时间显著延长 ($t=2.850, P=0.007$), 但其愈显率无显著影响 ($\chi^2=0.365, P=0.546$)。低白蛋白血症及电解质紊乱未明显影响患者的住院天数 (t 值分别为 1.619、1.630,

类型	例数	痊愈	显效	未愈	死亡
寻常型天疱疮	30	7	21	1	1
红斑型天疱疮	13	8	4	1	0
落叶型天疱疮	1	0	1	0	0
增殖型天疱疮	1	0	1	0	0
疱疹样天疱疮	4	1	3	0	0
副肿瘤性天疱疮	5	1	2	2	0

表 2 寻常型天疱疮与红斑型天疱疮患者治疗情况比较

组别	例数	最大糖皮质激素使用量 ^a (mg)	最大激素量维持时间(d)	住院天数(d)
寻常型天疱疮	27	66.74 ± 31.34	17.07 ± 8.72	30.30 ± 21.49
红斑型天疱疮	12	93.75 ± 91.16	13.83 ± 5.49	26.17 ± 17.91
<i>t</i> 值		-1.385	1.183	0.581
<i>P</i> 值		0.174	0.244	0.565

a: 换算为泼尼松量。

P值分别为0.112、0.110),但低白蛋白血症可显著降低愈显率($\chi^2=5.902, P=0.015$)。电解质紊乱对愈显率无显著影响($\chi^2=3.846, P=0.069$)。出现感染的患者共有13例,其中7例肺部感染(1例合并尿路感染,1例伴败血症),6例皮肤感染;出现未愈及死亡的患者中4例均伴有感染;感染显著延长了患者的住院时间($t=2.405, P=0.020$),并且显著降低愈显率($\chi^2=9.254, P=0.010$,表3)。

表3 各项因素对天疱疮治疗的影响

因素	住院时间 (d)	t值	P值	愈显率 (%)	χ^2 值	P值
静脉注射人免疫球蛋白		5.390	<0.001		2.799	0.094
使用者	59.25 ± 25.63			80.00		
未使用者	21.32 ± 11.30			94.87		
糖皮质激素 (换算为泼尼松量)		2.850	0.007		0.365	0.546
≥80 mg/d	40.85 ± 27.81			86.67		
<80 mg/d	23.91 ± 13.40			92.11		
低白蛋白血症		1.619	0.112		5.902	0.015
<30 g/L	36.38 ± 24.59			76.47		
≥30 g/L	26.03 ± 17.82			97.30		
电解质紊乱		1.630	0.110		3.846	0.069
出现者	34.29 ± 23.98			65.39		
未出现者	24.88 ± 16.28			97.37		
感染		2.405	0.020		9.254	0.010
出现者	41.67 ± 29.00			84.61		
未出现者	25.10 ± 15.74			97.56		

2.9 并发症及不良反应

长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂可以产生多种并发症及不良反应,本研究中4例天疱疮患者出现了骨质疏松,2例在使用糖皮质激素后出现了股骨头坏死,2例出现向心性肥胖(骨质疏松、股骨头坏死及向心性肥胖均发生在系统使用糖皮质激素1年后)。经住院治疗21例患者有不同程度的电解质紊乱(以低钾、低钙为主),9例患者存在肝功能异常,ALT和(或)AST升高,7例伴有肾功能异常,尿素氮和(或)肌酐增高,7例患者在治疗过程中出现血糖异常升高,6例出现激素性高血压,4例患者有低白蛋白血症。

3 讨论

天疱疮是一种皮肤及黏膜部位出现尼氏征阳性的水疱或大疱为主要临床表现的少见的自身免疫性疾病,其中寻常型天疱疮最为常见。本研究收

集的病例中有30例(55.56%)为寻常型,平均发病年龄在61.85岁,以中老年居多。天疱疮患者血清中存在抗表皮棘细胞间桥粒结构蛋白(desmogleins, Dsg)的IgG抗体,Dsg与血清中的IgG抗体结合于角质形成细胞表面,引起了角质形成细胞间黏附的丧失和水疱形成^[1],临床上可见皮肤水疱和(或)黏膜糜烂。本研究分析发现寻常型天疱疮患者发生口腔等黏膜损害者占46.67%,副肿瘤性天疱疮均伴黏膜损害,而红斑型天疱疮患者中无明显黏膜损害。检测血清Dsg 3抗体可以判断寻常型天疱疮是否处于活动期或缓解期,对临床判断病情及治疗有指导作用^[2]。大多数天疱疮患者通过直接免疫荧光和间接免疫荧光可以检测到IgG抗体,本研究中住院患者两者的阳性率分别为88%和75%,可能与所取材皮损的新鲜程度及病情活动程度有关。

目前针对天疱疮的治疗方案仍首选系统使用糖皮质激素,一项荟萃分析提到尽管有些药物如硫唑嘌呤、霉酚酸酯、环磷酰胺、人免疫球蛋白在减少激素用量、加速疾病恢复或延迟复发等方面有益,但是与单独使用糖皮质激素相比,都不能显著提高缓解率^[3]。本研究中寻常型和红斑型天疱疮居多,治疗以系统使用糖皮质激素联合甲氨蝶呤或环磷酰胺为主,经比较在住院期间使用的最大激素量、维持时间及住院天数未有显著性差异,并且两者的好转率分别为93.33%、92.31%,均能很好地控制病情。系统使用糖皮质激素治疗本病仍然是行之有效的方法。静脉注射用人免疫球蛋白是治疗天疱疮的一种安全有效方法,能短期内控制病情,降低感染发生率^[4],尤为适用部分常规糖皮质激素剂量无法控制病情^[5]或激素治疗不敏感的患者^[6]。人免疫球蛋白由于价格极其昂贵,患者往往在病情危重的情况下才同意使用,所以常合并使用较大剂量的糖皮质激素,住院时间也较长。本研究中有15例此类患者,但由于样本量的限制,无法进一步比较分析。今后将继续收集病例资料、增加样本量有助于更客观地评价人免疫球蛋白在天疱疮治疗中的作用。

副肿瘤性天疱疮伴有良性肿瘤者多数手术后预后良好。1项对53例副肿瘤性天疱疮患者的研究表明本病的病死率为68%,死亡主要原因是感染及肿瘤进展,伴有广泛皮损或严重黏膜损害时,预后较差^[7]。本研究观察的5例患者中3例经手术确诊为Castleman病,住院治疗后均获得缓解;另外2例合并复杂的严重感染,未进行手术治疗,经积极治

疗后虽皮肤损害有所缓解,但本身伴有肿瘤且性质未定,整体病情未有显著好转,预后不佳。

低白蛋白血症直接影响激素治疗的效果,此前已有文献报道低白蛋白血症影响天疱疮患者皮损的缓解率,并且加重病死率^[8],虽然对血清白蛋白降低的患者给予了积极的营养支持、静脉补充人血白蛋白,但是仍然显著影响住院患者的愈显率。

天疱疮患者治疗过程中电解质紊乱是发生率最高的不良反应,其中低钙发生率占电解质紊乱者中的 57.14%,电解质紊乱相对容易纠正和控制,所以对天疱疮愈显率没有明显影响。骨质疏松、股骨头坏死往往在糖皮质激素使用较长时间(超过 1 年)后才发生,临床上治疗早期补充钙剂及定期检查骨密度等对减少此类不良反应起到有益作用。部分患者在病程中出现血糖异常升高、激素性高血压、肝肾功能损害等不良反应,虽对症处理后均能得到控制,但是临床上仍应加以重视。

本研究观察的天疱疮患者伴感染者 13 例,积极抗感染等措施后未能显著缩短其住院时间及改善愈显率。感染是影响天疱疮预后的严重合并症或并发症,长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂增加了继发感染的几率,且易感染耐药菌株^[9],使用免疫抑制剂的患者由于免疫抑制会使感染更频繁且更加严重^[10],而本研究也发现感染对天疱疮的预后有不利影响,所以在天疱疮的临床治疗中,联合免疫抑制剂治疗时应警惕和注意防治感染。

综上,系统使用糖皮质激素是治疗天疱疮的主要药物,视病情联合免疫抑制剂治疗、人免疫球蛋白有助于控制病情,积极纠正低白蛋白血症和防治感染有利于病情缓解,重视天疱疮治疗过程中电解

质紊乱的问题,低钙血症不容忽视。

[参考文献]

- [1] 朱学骏. 皮肤病学[M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社,2011:525-540
- [2] Narbutt J, Boncela J, Smolarczyk K, et al. Pathogenic activity of circulating anti-desmoglein-3 autoantibodies isolated from pemphigus vulgaris patients [J]. Arch Med Sci, 2012, 8(2): 347-356
- [3] Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Clin Dermatol, 2014, 15(6): 503-515
- [4] Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, et al. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies [J]. Clin Dermatol, 2013, 31(4): 382-390
- [5] 杨宝琦, 张福仁, 施仲香, 等. 95 例住院天疱疮患者回顾性治疗分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(6): 448-450
- [6] 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
- [7] Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus [J]. Arch Dermatol, 2012, 148(10): 1165-1172
- [8] 王心声, 付萍. 天疱疮 149 例临床分析 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(12): 1085-1088
- [9] 郭生红, 王琳, 李明辉, 等. 天疱疮患者 206 例皮损分泌物病原学及药敏结果分析 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(11): 990-998
- [10] Leshem YA, Gdalevich M, Ziv M, et al. Opportunistic infections in patients with pemphigus [J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(2): 284-292

[收稿日期] 2015-02-26