

## ·综述·自身免疫病相关创面·

## 坏疽性脓皮病的治疗现状及最新进展

李杨 王园园 邢可 李珊山

吉林大学第一医院皮肤科, 长春 130021

通信作者: 李珊山, Email: lishans@jlu.edu.cn

**【摘要】** 坏疽性脓皮病(PG)是一种少见的慢性炎症性非感染性皮肤病, 现国内外没有明确的针对该病的治疗指南。临床上针对 PG 有多种治疗方法, 包括局部治疗以及系统应用糖皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射 Ig 及生物制剂等, 其中, 糖皮质激素为临床上常用的一线药物, 免疫抑制剂可单独使用或联合糖皮质激素使用。近些年越来越多的证据表明生物制剂是治疗 PG 的新趋势, 主要制剂包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂、白细胞介素 1(IL-1)抑制剂、IL-12/23 抑制剂、IL-17 抑制剂、利妥昔单抗及小分子抑制剂。该文针对 PG 的治疗现状及最新进展进行归纳总结, 希望能为临床医师治疗 PG 提供思路。

**【关键词】** 坏疽性脓皮病; 临床方案; 糖皮质激素类; 免疫抑制剂; 生物制剂

**Current situation and the latest progress in the treatment of pyoderma gangrenosum**

Li Yang, Wang Yuanyuan, Xing Ke, Li Shanshan

Department of Dermatology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Li Shanshan, Email: lishans@jlu.edu.cn

**【Abstract】** Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare chronic inflammatory non-infectious skin dermatosis, and there is no clear treatment guideline for this disease at home and abroad. There are a variety of clinical treatment methods for PG, including local therapy and systemic application of glucocorticoids, immunosuppressants, intravenous immunoglobulin, and biologics. Glucocorticoids are the first-line drugs commonly used in clinical practice, and immunosuppressants can be used alone or in combination with glucocorticoids. In recent years, more and more evidence has shown that biologics are a new trend in the treatment of PG, mainly including tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors, interleukin-1 (IL-1) inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-17 inhibitors, rituximab, and small molecular inhibitors. This article summarizes the current status and latest progress in the treatment of PG, hoping to provide clinicians with ideas for the treatment of PG.

**【Key words】** Pyoderma gangrenosum; Clinical protocols; Glucocorticoids; Immunosuppressive agents; Biologics

坏疽性脓皮病(PG)是一种慢性炎症性非感染性皮肤病, 临床上较少见, 主要发生在 20~50 岁人群中, 女性患病率略高。PG 患者的皮损可发生于全身各处, 最好发于下肢(85.7%)<sup>[1]</sup>, 表现为突然出现的疼痛性红斑、丘疹、结节或脓疱, 并迅速进展为不断扩大的溃疡, 伴有典型的紫红色边缘和坏死性基底, 其溃疡创面愈合后常可形成筛网状萎缩性瘢痕。约 50% 的 PG 患者合并炎症性肠病(IBD)、自身免疫病、血液肿瘤等系统性疾病<sup>[1]</sup>, 其中男性 PG 患者更易合并恶性肿瘤且预后较差<sup>[2]</sup>。PG 的发病机制尚不明确, 目前认为与固有免疫系统失调、中性粒细胞功能障碍、遗传易感性和异常炎症有关<sup>[3-4]</sup>。PG 的诊断是一种排除性诊断, 目前尚无公认的金标准, 临床上易将 PG 误诊为感染性、传染性疾病或血管炎等, 对患者早期、及时的治疗造成影响。

PG 的治疗目的是控制疾病进展, 减轻皮损炎症, 缓解疼痛, 促进溃疡创面愈合, 从而提高患者的生活质量<sup>[1,4]</sup>。其中, 抗炎治疗对于缓解 PG 患者疼痛和阻止疾病的快速进展而言至关重要<sup>[5]</sup>。目前针对 PG 有多种治疗方法, 包括局部治疗及系统应用糖皮质激素与免疫抑制剂、生物制剂等, 但无标准的、特效的治疗方案。本文针对 PG 的治疗现状及最新进展进行归纳总结, 以期对 PG 的临床治疗提供参考。

**1 PG 的局部治疗**

针对面积较小、浅表的 PG 溃疡创面, 局部治疗可作为一线治疗方案<sup>[6]</sup>。局部治疗方法包括溃疡创面护理、外用或局部注射药物、外科手术、NPWT 及高压氧疗法(HBO)等。

PG 溃疡创面护理的主要原则包括充分但温和的清洁, 在存在严重细菌定植的情况下适当使用抗菌剂, 以及保持适度湿润的创面环境<sup>[4]</sup>。坏死组织、过量的渗出液及局部血液循环障碍均可影响溃疡创面的愈合, 慢性炎症易导致创面瘢痕形成<sup>[7]</sup>。局部溃疡创面护理可以保持病灶清洁、防止重复

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220330-00108

本文引用格式: 李杨, 王园园, 邢可, 等. 坏疽性脓皮病的治疗现状及最新进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(6): 574-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220330-00108.

Li Y, Wang YY, Xing K, et al. Current situation and the latest progress in the treatment of pyoderma gangrenosum[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(6): 574-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220330-00108.



感染,同时有助于减轻炎症反应。外用糖皮质激素及他克莫司具有抗炎、抑制免疫作用,对阻止PG疾病进展及促进溃疡创面愈合效果较好<sup>[1]</sup>。同时,针对进展期溃疡边缘,可行糖皮质激素封闭治疗,该方法可有效防止PG皮损面积进一步扩大<sup>[8]</sup>。此外,局部外用抗生素可减少PG溃疡创面继发感染的可能。对于不同类型的PG溃疡创面,应根据其水平平衡和周围皮肤的完整性情况,针对性选择适合的敷料,包括水凝胶、水胶体、海藻酸钠和泡沫类敷料等<sup>[9]</sup>。当PG患者皮损稳定但溃疡创面持续不愈合时,进行植皮手术可以帮助创面更快地愈合;针对PG溃疡创面愈合后形成的瘢痕,也可采用植皮手术进一步治疗<sup>[5]</sup>。但针对PG的手术治疗一直存在争议,单纯手术并不能有效治疗PG,针对进展期PG皮损进行手术可能会导致病情进一步加重,所以需谨慎进行,尤其应避免进行侵袭性外科清创术及使用强黏附性的覆盖物<sup>[3-4,10]</sup>。综上,合理的局部护理方法对于促进PG溃疡创面愈合而言十分重要,温和清创、减少创面继发感染、促进溃疡愈合、避免瘢痕形成可作为局部治疗的基本原则。此外,对于处于不同发展阶段的PG,需采取针对性的治疗手段。当皮损处于进展期,可选择于溃疡边缘局部注射糖皮质激素治疗。当经过一定规范治疗后,PG溃疡创面处于稳定期但持久不愈时,可应用植皮等外科干预手段进一步治疗,但此时仍建议同时进行其他药物治疗。

此外,NPWT及HBO可以辅助治疗PG,尤其是在与皮肤移植手术联合时可以加速创面愈合。这2种辅助治疗方法具有刺激血管生成、减少渗出、减轻局部炎症反应及促进溃疡创面愈合的作用<sup>[11-12]</sup>,如果联合系统免疫抑制治疗,可以增加治疗PG的成功率。

## 2 PG的系统治疗

针对多发性、弥漫性严重PG皮损,通常选择进行系统药物治疗,可选用的药物包括传统药物糖皮质激素、免疫抑制剂、抗生素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)及新近发展起来的生物制剂等。

### 2.1 传统药物

**2.1.1 糖皮质激素** 糖皮质激素为临床上常用的治疗PG的一线药物,可快速控制炎症反应及疾病进展,尤其适用于发病初期,常用剂量为 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,一般2~3 d迅速起效,1周左右可使疾病得到有效控制<sup>[13]</sup>。甲泼尼龙冲击治疗(每日1 g,持续3~5 d)可迅速改善PG患者病情,但该方法可能导致电解质紊乱及心律失常等不良反应,需予以关注。因长时间系统性应用糖皮质激素可能会导致骨质疏松、体重增加、高血压、糖尿病、青光眼、白内障、库欣综合征、免疫抑制等不良反应,因此需把握好糖皮质激素的应用时间,在应用于治疗PG时需随患者病情好转逐渐减量,但在减量过程中可能会发生病情反复,此时需考虑联合或更换其他治疗方案。

**2.1.2 免疫抑制剂** 环孢素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等免疫抑制剂可被用于治疗PG,其中,环孢素及氨

苯砜较为常用<sup>[14]</sup>。环孢素起效快、疗效好,常用剂量为 $3.0\sim 5.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,但需注意其肾毒性及可能造成的高血压和机会性感染等不良反应。一项纳入121例PG患者的多中心随机对照试验,针对强的松( $0.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,最大剂量75 mg)与环孢素( $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,最大剂量400 mg)进行了比较,结果显示,只有47%的患者在6个月内缓解,2种疗法总体治疗效果无明显差异,但强的松组患者感染率更高,环孢素组患者伴肾毒性症状比例更大<sup>[15]</sup>。氨苯砜具有抗炎、抗菌作用,同时也可抑制中性粒细胞趋化,单独或与糖皮质激素联合已被成功用于治疗轻至中度PG,但通常用作辅助治疗<sup>[16]</sup>。一项针对27例系统应用氨苯砜进行治疗的PG患者的研究显示,15.6%的患者溃疡创面完全愈合,81.3%的患者溃疡创面部分改善,共9例(33.3%)患者出现不良反应,其中1例(3.7%)严重者停止了氨苯砜治疗<sup>[17]</sup>。文献也报道了其他常见免疫抑制剂,包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、柳氮磺吡啶和硫唑嘌呤在治疗PG中的成功使用<sup>[18-19]</sup>,但缺乏证明这些药物有效性的对照试验。免疫抑制剂可单独或联合糖皮质激素使用,联合疗法可增加疗效、减少激素不良反应。

**2.1.3 抗生素** PG属于非感染性疾病,临床上单独应用抗生素治疗往往不能改善PG病情,但部分PG患者溃疡创面,尤其是应用糖皮质激素及免疫抑制剂的PG患者溃疡创面易继发感染,针对此类情况,应进行多次创面分泌物标本微生物培养并合理选用抗生素。研究表明,PG的发病机制与过度表达的IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、趋化因子、基质金属蛋白酶等有关<sup>[20]</sup>,而四环素类抗生素具有抑制基质金属蛋白酶、调节炎症细胞因子、抑制白细胞趋化及活化的作用<sup>[1,21]</sup>,可作为PG继发感染时的对症治疗药物。

**2.1.4 IVIg** IVIg可被用作难治性PG的辅助治疗药物,多与糖皮质激素或免疫抑制剂联合使用。IVIg通过调节先天免疫系统发挥多重作用,并可增强糖皮质激素的有效性,针对PG的常用剂量为每个月2 g/kg(连续2~3 d给药),至少应用6个月<sup>[22]</sup>。有研究表明,53%的PG患者应用IVIg后溃疡创面完全愈合<sup>[23]</sup>,多数PG患者在应用IVIg后2个月内疾病发生显著改善<sup>[24]</sup>;不良反应发生率约为5%,不良反应中最常见的是恶心(12%),其次是头痛(4%)<sup>[23]</sup>。尽管IVIg有效,但由于其成本较高,临床上应用并不广泛。

以上药物为临床上治疗PG的传统药物,糖皮质激素通常作为首选,该药物疗效佳,可快速控制病情,且为常见药物,但由于其不良反应较多,基础病情控制不佳的高血压、糖尿病患者或者严重感染患者需谨慎使用该类药物。当糖皮质激素应用效果不佳时,可更换或联合免疫抑制剂治疗,然而免疫抑制剂虽种类较多,通常效果尚可,但起效较慢,且需密切监测可能发生的骨髓抑制、肝肾功能损伤、感染风险增加等不良反应,高龄患者、免疫力低下者或严重感染者慎用该类物质。IVIg不良反应小,但价格昂贵,可作为PG的辅助治疗药物之一。

### 2.2 生物制剂

除了以上传统治疗方案,近年来国内外越来越多的证据

表明 TNF- $\alpha$  抑制剂、IL-1 抑制剂、IL-17 抑制剂、IL-12/23 抑制剂、利妥昔单抗及小分子抑制剂等生物制剂可有效治疗 PG<sup>[1,15]</sup>。研究表明,应用生物制剂的不良反应明显少于常规系统治疗方案,主要表现为输液反应、局部注射反应、增加感染机会等。

**2.2.1 TNF- $\alpha$  抑制剂** TNF- $\alpha$  抑制剂是临床上治疗 PG 的最常用生物制剂,包括英夫利昔单抗、阿达木单抗及依那西普,但目前仅有病例报告及小型随机对照试验表明这些制剂有效。2001 年, Tan 等<sup>[25]</sup>首次报道了英夫利昔单抗在治疗 PG 中的成功应用:2 例合并有 PG 的克罗恩病患者在应用英夫利昔单抗治疗后, PG 及克罗恩病症状同时得到了明显的改善。2004 年,依那西普被首次应用于 PG 的治疗,作者应用依那西普联合口服糖皮质激素治疗 1 例 PG 患者,用药后患者病情迅速得到控制,最终其溃疡创面完全愈合<sup>[26]</sup>。2006 年, Brooklyn 等<sup>[27]</sup>首次报道了一项应用英夫利昔单抗治疗 PG 的随机、双盲、安慰剂对照试验,该试验将纳入的 30 例患者分为英夫利昔单抗(5 mg/kg)组与安慰剂组,治疗 1 周,与安慰剂组的 6%(1/17)相比,英夫利昔单抗组患者 PG 症状改善率更高,达 46%(6/13);从第 2 周开始,将安慰剂组未见疗效的 16 例患者纳入英夫利昔单抗组,治疗 4~6 周后 69%(20/29)的接受英夫利昔单抗治疗的 PG 患者症状出现改善,第 6 周 21%(6/29)的患者症状完全缓解。Regueiro 等<sup>[28]</sup>的报道也显示,13 例 PG 合并 IBD 患者应用英夫利昔单抗治疗后,溃疡创面完全愈合。由此可见,采用英夫利昔单抗治疗 PG 的效果显著。2013 年一项大型研究结果表明,采用英夫利昔单抗及阿达木单抗分别治疗 PG 的有效率均高于糖皮质激素、环孢素或其他免疫调节药物,且在所有疗法中, TNF- $\alpha$  抑制剂治疗反应最快、患者耐受性良好<sup>[29]</sup>。2020 年,日本学者进行了一项长达 26 周的采用阿达木单抗治疗进展期 PG 的 III 期多中心临床试验,结果显示,在 22 例入组患者中,12 例(54.5%)患者在第 26 周溃疡创面完全愈合,疼痛程度和生活质量随着时间的推移有所改善;共 18 例患者发生了不良反应,其中最常见的是感染(11 例)<sup>[30]</sup>。托珠单抗是一种最新的抗 TNF- $\alpha$  药物,目前有 3 篇病例报告报道了该药在 PG 治疗中的应用,3 例患者症状均完全缓解<sup>[31-33]</sup>。综上所述,有越来越多的文献支持将 TNF- $\alpha$  抑制剂用作 PG 的一线治疗药物,尤其是将其用于治疗常规治疗方法无效的难治性 PG 患者。

**2.2.2 IL-1 抑制剂** 迄今为止,已有 2 种 IL-1 抑制剂(阿那白滞素和卡那单抗)被成功用于治疗 PG 及其相关综合征<sup>[34]</sup>。Ben Abdallah 等<sup>[35]</sup>针对 81 例应用 IL-1 抑制剂治疗的 PG 患者的回顾性分析显示,使用阿那白滞素后,患者病情缓解率和完全缓解率分别为 59%(17/29)和 38%(11/29);使用卡那单抗后,患者病情缓解率和完全缓解率分别为 64%(7/11)和 55%(6/11)。目前关于采用 IL-1 抑制剂治疗 PG 的临床研究较少,但多项相关临床试验(注册证号: NCT01965613、NCT01882504、NCT01302795)正在积极进行中,期望可以在未来为临床医师提供治疗 PG 的新方向。

**2.2.3 IL-17 抑制剂及 IL-12/23 抑制剂** 研究显示, PG 病损皮肤中 IL-17 水平增加,最终趋化中性粒细胞,创造促炎环境<sup>[16]</sup>。然而,目前仅有少量病例报告报道了 IL-17 抑制剂在 PG 治疗中的成功应用<sup>[36]</sup>,有几项相关临床试验(注册证号: NCT02733094、NCT03137160)正在进行中。乌司奴单抗通过拮抗 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 亚基,阻断 IL-12 和 IL-23 在炎症通路中的作用,从而抑制 PG 的炎症反应<sup>[37]</sup>。据文献统计,采用乌司奴单抗治疗 PG 后的病情缓解率和完全缓解率分别为 79%(27/34)和 71%(24/34)<sup>[37]</sup>。目前,仍需更多的研究来证明 IL-17 抑制剂及 IL-12/23 抑制剂治疗 PG 的疗效。

**2.2.4 小分子抑制剂** Janus 激酶/信号转导及转录活化因子(STAT)信号通路已知在许多免疫介导的炎症性疾病如斑秃等中被激活,最近也被证明在 PG 中起一定作用<sup>[38]</sup>。因此,Janus 激酶/STAT 信号通路为 PG 的生物治疗提供了一个合理的靶点,临床上常用的 Janus 激酶抑制剂有托法替尼、鲁索替尼、巴瑞替尼和奥拉替尼。有研究显示,10 例 PG 患者应用托法替尼治疗后,40%(4/10)的患者溃疡创面完全愈合,而 60%(6/10)的患者溃疡创面有显著的临床改善<sup>[39]</sup>。还有文献报道显示,对 2 例 PG 患者应用免疫抑制剂及糖皮质激素治疗后,结果无效,改为口服巴瑞替尼后患者皮损完全愈合<sup>[40]</sup>。由此可见,Janus 激酶抑制剂有望成为临床治疗 PG 的新选择。

**2.2.5 利妥昔单抗** 利妥昔单抗是针对 B 细胞 CD20 受体的高效单克隆抗体,可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和凋亡机制导致 B 细胞减少。DaCunha 等<sup>[41]</sup>对 1 例 PG 患者应用糖皮质激素、多种免疫抑制剂、IVIg、抗生素及 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗后,结果无效,改用利妥昔单抗治疗(每周治疗 1 次,1 次 600 mg),3 个月后患者病情出现明显改善。但也有多篇病例报告显示利妥昔单抗可诱发 PG<sup>[42-43]</sup>。有关利妥昔单抗在治疗 PG 中的应用目前仅限于少数病例报告,其相关疗效及可能引发 PG 的发病机制有待进一步研究。

**2.2.6 韦洛利单抗(IFX-1)** IFX-1 是一种补体 C5a 抑制剂,在各种疾病中抑制中性粒细胞活化、趋化,并减轻炎症信号和补体驱动的组织损伤。在最近报道的 II a 期开放标签试验中,对 5 例 PG 患者应用 IFX-1 后,2 例患者病情完全缓解,未见严重不良事件<sup>[44]</sup>。IFX-1 是目前正在研究的针对 PG 的唯一补体抑制剂,它可能代表了一种有前途的 PG 治疗策略,在未来的临床实践中有望成为针对严重的、传统治疗无效的 PG 治疗的新希望。

目前多种生物制剂均可被用于治疗 PG,但临床上最常用的是 TNF- $\alpha$  抑制剂,基于现有数据,该药物疗效较优越,且安全性高、不良反应小,但应用前需注意筛查感染、肝肾功能等相关指标,以免应用后加重原有疾病病情,所以也具有一定的局限性。虽然有关 Janus 激酶抑制剂应用于 PG 治疗的经验较少,但其口服给药途径具有可操作性高的优势,且与其他种类生物制剂相比,Janus 激酶抑制剂价格相对较低,这些优点都能大大提高患者对该药的选择性及依从性。因此,



Janus 激酶抑制剂具有广阔的应用前景。目前,有关 IL-1 抑制剂、IL-17 抑制剂、IL-12/23 抑制剂及利妥昔单抗治疗 PG 的数据较少,仅限于少数病例报告,其有效性及安全性仍需进一步研究。

### 3 特殊人群 PG 的治疗特点

#### 3.1 妊娠期 PG

妊娠期 PG 罕见,其发病机制可能与孕期免疫系统异常导致免疫反应改变,从而触发 PG 有关,多数发生于妊娠中晚期或剖宫产后<sup>[5,45]</sup>。妊娠期 PG 患者的治疗方法与非孕期患者相似,糖皮质激素仍然是妊娠期 PG 的一线用药,该药对于孕妇及胎儿而言安全性相对较高,当治疗效果不佳时可联合应用环孢素或 IVIg<sup>[5,45]</sup>,但需注意环孢素可能会导致先兆子痫。氨苯砜、硫唑嘌呤等其他免疫抑制剂可能导致骨髓抑制、发热、恶心、呕吐、肝肾功能损伤及胎儿畸形等不良反应,可在进行定量效益风险分析后应用于产后 PG 的治疗。2017 年,有学者首次报道应用英夫利昔单抗联合强的松成功治疗 1 例妊娠 21 周 PG 合并 IBD 的患者<sup>[46]</sup>。有学者认为英夫利昔单抗在妊娠早期应用是安全的,而在妊娠中晚期应用是不安全的,因为英夫利昔单抗可在妊娠中晚期通过胎盘传播,可能影响胎儿免疫系统发育<sup>[47]</sup>。然而,根据 300 多个妊娠相关数据,出生时检测到英夫利昔单抗的婴儿在出生后 1 年内感染的风险并不会增加,也没有长期免疫损害的报告风险,但新生儿需在至少 6 个月内避免接种活病毒疫苗,以免因新生儿机体存在英夫利昔单抗导致短期免疫抑制而增加病毒感染概率<sup>[48]</sup>。妊娠期 PG 的真正发病机制和一线治疗方案需要进一步研究才能明确。

#### 3.2 儿童 PG

PG 患者中 15 岁以下者约占 4%,PG 患儿最常报道的临床表现是多发性播散性溃疡,当病变局限时,最常发生在下肢<sup>[49-50]</sup>。2017 年发表了 1 篇关于儿童 PG 的系统性分析<sup>[49]</sup>,提出儿童 PG 最常用的治疗方法是单独系统应用糖皮质激素,其次是联合系统应用糖皮质激素与免疫抑制剂,所有病例中系统应用糖皮质激素的剂量通常为 0.5~3.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,冲击治疗剂量为 15~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;最常用的免疫抑制剂是氨苯砜(12~100 mg/d),其次是环孢素(0.3~10.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>);13.4% 的病例使用了 TNF- $\alpha$  抑制剂,其中,英夫利昔单抗(5 mg/kg)最常见,其次是每隔 1 周 40 mg 的阿达木单抗,而依那西普仅在 1 个病例中被应用;应用氨苯砜及环孢素治疗 PG 的临床缓解率约为 80%,英夫利昔单抗及阿达木单抗治疗 4 岁以上 PG 患者的治愈率约为 60%。Crouse 等<sup>[51]</sup>首次报道了应用他克莫司联合英夫利昔单抗成功治疗 1 例出生 11 个月的难治性 PG 患儿,他们还针对诸多学者既往发表文献中的 20 例年龄 13 d~11 个月的 PG 患儿进行了回顾性分析,结果表明多种疗法均对 PG 患儿有治疗效果,包括局部应用糖皮质激素、他克莫司或氨苯砜,系统应用糖皮质激素、秋水仙碱、硫唑嘌呤、氨苯砜、环孢素等,通常是联合治疗。

儿童 PG 的治疗用药与成人较一致,但系统应用糖皮质

激素可影响儿童的生长发育,需注意定期随访。当前国内外研究结果显示,对自身免疫病患者使用 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的安全性较高,但需注意的,是 TNF- $\alpha$  抑制剂与免疫抑制剂联合应用会增加感染风险,当对 PG 患儿采用上述联合疗法时,需待病情稳定后及时将治疗方案更改为单一疗法<sup>[52]</sup>。此外,由于儿童期需接种多种疫苗的特殊性,在应用生物制剂或免疫抑制剂治疗 PG 期间,临床医师需评估患儿免疫状态是否可正常进行疫苗接种<sup>[53]</sup>。

### 4 小结

综上所述,临床上可用于治疗 PG 的方法很多,以往主要以系统应用糖皮质激素、免疫抑制剂和局部治疗等传统治疗方案为主,但这些药物和疗法存在一定的不良反应且疗效局限。近些年,生物制剂疗法不断兴起,也为难治性 PG 患者提供了新的选择,其疗效好、安全性高的特点让更多的临床医师及患者愿意接受这种疗法,但目前部分生物制剂价格仍较昂贵,暂未能被广泛应用。生物制剂作为针对疾病发病机制的特异性靶向治疗药物,是治疗 PG 的新希望。未来,应用生物制剂治疗罕见的 PG 等炎症性皮肤病或将成为一个趋势,然而,尚需要更多、更大型的临床试验来进一步验证该类药物的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Alonso-León T, Hernández-Ramírez HH, Fonte-Avalos V, et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum [J]. Int Wound J, 2020, 17(6): 1774-1782. DOI: 10.1111/iwj.13466.
- [2] von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up [J]. Br J Dermatol, 1997, 137(6): 1000-1005.
- [3] Janowska A, Oranges T, Fissi A, et al. PG-TIME: a practical approach to the clinical management of pyoderma gangrenosum [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(3): e13412. DOI: 10.1111/dth.13412.
- [4] Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(4): 691-698. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.021.
- [5] Vigl K, Posch C, Richter L, et al. Pyoderma gangrenosum during pregnancy - treatment options revisited [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(11): 1981-1984. DOI: 10.1111/jdv.13792.
- [6] Yu YM, Lai FJ, Feng C, et al. Pyoderma gangrenosum around an ileostoma: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(48): e13415. DOI: 10.1097/MD.00000000000013415.
- [7] 谭谦,徐晔.慢性创面治疗的理论和策略 [J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(9): 798-802. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200728-00361.
- [8] Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, et al. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(6): 1009-1022. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.063.
- [9] Croitoru D, Naderi-Azad S, Sachdeva M, et al. A wound care specialist's approach to pyoderma gangrenosum [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020, 9(12): 686-694. DOI: 10.1089/wound.2020.1168.
- [10] Nahm WJ, Mota JA, Rojas S, et al. Improvement of ulcerations in treatment-resistant chronic scarring in a patient with pyoderma

- gangrenosum after improving vascular insufficiency, gently removing necrotic debris, and decreasing wound fluid[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19:844-848. DOI:10.12659/AJCR.908995.
- [11] Winaikosol K, Punyavong P, Jenwitheesuk K, et al. Radiation ulcer treatment with hyperbaric oxygen therapy and haemoglobin spray: case report and literature review[J]. *J Wound Care*, 2020, 29(8):452-456. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.8.452.
- [12] Ji S, Liu X, Huang J, et al. Consensus on the application of negative pressure wound therapy of diabetic foot wounds[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9:tkab018[2022-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212064/>. DOI:10.1093/burnst/tkab018.
- [13] Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2012, 13(3): 191-211. DOI: 10.2165/11595240-000000000-00000.
- [14] Rodríguez-Zúñiga MJM, Heath MS, Gontijo JRV, et al. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature[J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(6): 729-743. DOI:10.1016/j.abd.2019.06.001.
- [15] Mekkes JR. Treatment of pyoderma gangrenosum[J]. *BMJ*, 2015, 350:h3175. DOI:10.1136/bmj.h3175.
- [16] Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(3):225-233. DOI:10.1080/1744666X.2018.1438269.
- [17] Din RS, Tsiaras WG, Li DG, et al. Efficacy of systemic dapsone treatment for pyoderma gangrenosum: a retrospective review[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(10):1058-1060.
- [18] Wollina U. Pyoderma gangrenosum: a systemic disease? [J]. *Clin Dermatol*, 2015, 33(5): 527-530. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.05.003.
- [19] Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2014, 164(13/14):263-273. DOI:10.1007/s10354-014-0285-x.
- [20] McKenzie F, Cash D, Gupta A, et al. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(3): 264-276. DOI: 10.1080/09546634.2018.1506083.
- [21] Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(2):130-145. DOI:10.1016/j.phrs.2010.10.007.
- [22] Joekenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(3):615-620. DOI:10.1111/bjd.16401.
- [23] Song H, Lahood N, Mostaghimi A. Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and case series[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(2): 363-368. DOI:10.1111/bjd.15850.
- [24] Kapetanovic I, Tanasilovic S, Lalošević J, et al. Refractory steroid-resistant pyoderma gangrenosum successfully treated with intravenous immunoglobulins[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14322. DOI:10.1111/dth.14322.
- [25] Tan MH, Gordon M, Leibold O, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody[J]. *Arch Dermatol*, 2001, 137(7):930-933.
- [26] McGowan JW 4th, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept[J]. *J Drugs Dermatol*, 2004, 3(4): 441-444.
- [27] Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial[J]. *Gut*, 2006, 55(4): 505-509. DOI: 10.1136/gut.2005.074815.
- [28] Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(8): 1821-1826. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07581.x.
- [29] Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(6): 563-572. DOI: 10.1111/apt.12431.
- [30] Yamasaki K, Yamanaka K, Zhao Y, et al. Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: twenty-six-week phase 3 open-label study[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(12):1383-1390. DOI:10.1111/1346-8138.15533.
- [31] Cinotti E, Labeille B, Perrot JL, et al. Certolizumab for the treatment of refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(6):750-751. DOI:10.1111/ced.12393.
- [32] Hurabielle C, Schneider P, Baudry C, et al. Certolizumab pegol - a new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease[J]. *J Dermatolog Treat*, 2016, 27(1):67-69. DOI:10.3109/09546634.2015.1034075.
- [33] Pender TM, Ayandibu G, Van Voorhees AS. Certolizumab for the treatment of localized pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: a case report[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14352. DOI:10.1111/dth.14352.
- [34] Kolios AG, Maul JT, Meier B, et al. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(5):1216-1223. DOI:10.1111/bjd.14037.
- [35] Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, et al. Pyoderma gangrenosum and interleukin inhibitors: a semi-systematic review[J/OL]. *Dermatology*, 2021: 1-8(2021-10-28)[2022-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710873/>. DOI: 10.1159/000519320.[published online ahead of print].
- [36] McPhie ML, Kirchoff MG. Pyoderma gangrenosum treated with secukinumab: a case report[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2020, 8:2050313X20940430. DOI:10.1177/2050313X20940430.
- [37] Fletcher J, Alhusayen R, Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-2092. DOI:10.12688/f1000research.19909.1.
- [38] Vavricka SR, Galván JA, Dawson H, et al. Expression patterns of TNF $\alpha$ , MAdCAM1, and STAT3 in intestinal and skin manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(3):347-354. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx158.
- [39] Orfaly VE, Kovalenko I, Tolkachjov SN, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(6):1082-1085. DOI:10.1111/ced.14683.
- [40] Scheinberg M, Machado LA, M Castro LG, et al. Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor[J]. *J Transl Autoimmun*, 2021, 4:100099. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100099.
- [41] DaCunha M, Siscos S, Downing M, et al. Pyoderma gangrenosum controlled with rituximab[J]. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(7):593-595. DOI:10.1016/j.jder.2019.04.019.
- [42] Aggarwal P. Pyoderma gangrenosum adverse event with Rituximab use: a postmarketing pharmacovigilance analysis[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(2):e13221. DOI:10.1111/dth.13221.
- [43] Sozzen JR, Stratman EJ. Vulvovaginal pyoderma gangrenosum associated with rituximab use in 2 patients with rheumatoid arthritis[J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 10: 75-77. DOI: 10.1016/j.jder.2021.02.013.
- [44] Lu JD, Milakovic M, Ortega-Loayza AG, et al. Pyoderma

gangrenosum: proposed pathogenesis and current use of biologics with an emphasis on complement C5a inhibitor IFX-1[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(11): 1179-1185. DOI: 10.1080/13543784.2020.1819981.

[45] Steele RB, Nugent WH, Braswell SF, et al. Pyoderma gangrenosum and pregnancy: an example of abnormal inflammation and challenging treatment[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(1): 77-87. DOI: 10.1111/bjd.14230.

[46] Stiegler JD, Lucas CT, Sami N. Pyoderma gangrenosum in pregnancy successfully treated with infliximab and prednisone[J]. JAAD Case Rep, 2017, 3(5): 387-389. DOI: 10.1016/j.jcdr.2017.03.016.

[47] Mottet C, Vader JP, Felley C, et al. Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II[J]. J Crohns Colitis, 2009, 3(4): 257-263. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.03.008.

[48] Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, et al. Safety of infliximab use during pregnancy[J]. Reprod Toxicol, 2011, 32(1): 93-97. DOI:10.1016/j.reprotox.2011.05.009.

[49] Kechichian E, Haber R, Mourad N, et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(5): 486-495. DOI:10.1111/ijd.13584.

[50] Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum in childhood[J]. Arch Dermatol, 1984, 120(6): 757-761.

[51] Crouse L, McShane D, Morrell DS, et al. Pyoderma gangrenosum in an infant: a case report and review of the literature[J]. Pediatr Dermatol, 2018, 35(5): e257-e261. DOI:10.1111/pde.13471.

[52] Meredith J, Henderson P, Wilson DC, et al. Combination immunotherapy use and withdrawal in pediatric inflammatory bowel disease-a review of the evidence[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 708310. DOI:10.3389/fped.2021.708310.

[53] Marino A, Giani T, Cimaz R. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(2): 189-198. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1550359.

(收稿日期: 2022-03-30)

## 广告目次

深圳市源兴医药股份有限公司	封二
上海铠唏尔医疗器械贸易有限公司	对封二
南海朗肽制药有限公司	对中文目次 1
深圳海卓科赛医疗有限公司	对中文目次 2
上海腾瑞制药股份有限公司	对英文目次 1
江西省科星生物工程有限公司	插页 1
保赫曼(上海)贸易有限公司	插页 2
浙江医学科技开发有限公司	插页 3
苏州汇涵医用科技发展有限公司	插页 4
苏州爱得科技发展股份有限公司	对正文
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司	封底