

## ·综述·自身免疫病相关创面·

## 坏疽性脓皮病发病机制与诊断的研究进展

杨岚<sup>1</sup> 杨青文<sup>2</sup> 付妍婕<sup>3</sup><sup>1</sup>滨州医学院第二临床医学院,烟台 264003;<sup>2</sup>潍坊医学院临床医学院,潍坊 261053;<sup>3</sup>临沂市人民医院烧伤整形外科,临沂 276002

通信作者:付妍婕,Email:zcfyjzzy@163.com

**【摘要】** 坏疽性脓皮病(PG)是一种罕见的嗜中性皮肤病,与免疫系统密切相关,其发病机制目前并不明确。PG的临床表现及组织病理学变化缺乏特异性,导致其临床诊断周期较长甚至可能被误诊,容易因此延误治疗或促使溃疡创面恶化。目前该病的诊断仍十分困难,给创面修复医师带来了极大的挑战。该文综述了近年来有关PG的病理生理、临床特征、诊断等方面的研究进展,以期对相关临床工作者提供参考。

**【关键词】** 坏疽性脓皮病; 诊断; 病理学,临床; 临床分型

**基金项目:** 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH338)

### Research advances on the pathogenesis and diagnosis of pyoderma gangrenosum

Yang Lan<sup>1</sup>, Yang Qingwen<sup>2</sup>, Fu Yanjie<sup>3</sup><sup>1</sup>The Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; <sup>2</sup>The Clinical Medical College, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;<sup>3</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, China

Corresponding author: Fu Yanjie, Email: zcfyjzzy@163.com

**【Abstract】** Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis, closely associated with the immune system. Its pathogenesis is currently not clear. The lack of specificity in the clinical manifestations and histopathological changes of PG leads to a long clinical diagnosis cycle and even misdiagnosis, which is easy to delay treatment or promote the deterioration of ulcer wound. The diagnosis of this disease is still very difficult, which poses a great challenge to wound repair practitioners. This article reviews the research advances on the pathophysiology, clinical features, and diagnosis of PG in recent years, with the aim of providing reference for relevant clinical practitioners.

**【Key words】** Pyoderma gangrenosum; Diagnosis;

Pathology, clinical; Clinical typing

**Fund program:** General Program of Natural Science Foundation of Shandong Province of China (ZR2021MH338)

坏疽性脓皮病(PG)是一种罕见的免疫系统相关的嗜中性皮肤病(ND),以迅速发展的非感染性疼痛性溃疡为特征,常由较小的皮损发展而来。1908年Louis Brocq等首次报道并描述了该病,1930年皮肤科医师William Goeckerman等将其命名为PG。Smith-Pliego等<sup>[1]</sup>认为,以PG命名该病欠妥,因为PG既非细菌性感染,也不是典型的坏疽性疾病。然而由于习惯,PG这一术语被沿用至今。

PG诊断较为困难,其发病率为3/1 000 000~1/100 000,然而,受低诊断率的影响,该数据尚欠准确<sup>[1-2]</sup>。由于缺乏明确的实验室或组织病理学诊断标准,PG的诊断常需排除性诊断,因此经常被误诊<sup>[3]</sup>。PG的发病不受年龄限制,患病人群以成年人为主。PG的诊断和治疗给临床医师带来严峻挑战,往往需要风湿免疫科、烧伤整形外科、皮肤科等多学科医师协同进行。本文主要对有关PG的病理生理、临床特征、诊断等方面的研究进展进行介绍,以期对相关临床工作者提供参考。

### 1 PG的病理生理机制

PG属于由中性粒细胞介导的皮肤病,其发病机制复杂,目前已知的机制主要涉及中性粒细胞功能障碍、自身炎症反应、适应性免疫和遗传易感性等<sup>[1]</sup>。

#### 1.1 中性粒细胞功能障碍

中性粒细胞作为急性炎症反应的重要参与者,是第一批被招募到损伤或感染部位的免疫细胞。在组织损伤早期,大量的中性粒细胞被多种细胞因子、生长因子及细菌产物募集、激活,活化的中性粒细胞在防御细菌和真菌感染中起着关键作用<sup>[4]</sup>。然而异常的中性粒细胞募集和活化将导致过度的炎症反应,进而引发更为严重的组织损伤<sup>[5]</sup>。与一般急性炎症不同的是,PG溃疡创面中的中性粒细胞活化和组织

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220331-00117

本文引用格式:杨岚,杨青文,付妍婕.坏疽性脓皮病发病机制与诊断的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(6):569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220331-00117.

Yang L, Yang QW, Fu YJ. Research advances on the pathogenesis and diagnosis of pyoderma gangrenosum [J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(6): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220331-00117.



浸润是在无菌条件下发生的。活体组织检查显示,PG 溃疡创面周围的真皮中存在大量的成熟中性粒细胞,这些中性粒细胞形态正常,但许多研究已经证明 PG 中这些细胞的功能异常<sup>[6]</sup>。

研究证明,在 PG 皮肤病损中,中性粒细胞胞外陷阱(NET)的形成上调<sup>[7]</sup>。NET 通常是细胞内成分,包括 DNA、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白,在细胞外形成的复合物。当组蛋白与 DNA 结合发生异常时,核小体就会打开,为 NET 的形成提供条件<sup>[8]</sup>。在正常情况下,当组织损伤发生后,NET 的形成有利于捕捉和破坏微生物,同时可刺激其他炎症介质的释放,然而这种反应过度时将导致更为严重的组织损伤的发生<sup>[9-10]</sup>。Mistry 等<sup>[7]</sup>研究表明,PG 患者的 NET 原发的形成增加,同时 DNA 酶活性缺乏导致 NET 的降解减少,故 NET 的净形成增加。IL-1 抑制剂阿那白滞素可以减少 NET 的净形成,所以 IL-1 可能是导致 NET 净形成增加的原因<sup>[7]</sup>。此外,Adachi 等<sup>[11]</sup>观察到 1 例 PG 患者体内的白细胞转运表现异常,并且该患者的中性粒细胞组成性地过度表达并聚集了白细胞整合素 3 型补体受体(CR3)和 CR4,同时这类中性粒细胞中还存在着整合素与糖基磷脂酰肌醇受体的相互作用异常,说明异常的中性粒细胞可能参与了 PG 的发病。

### 1.2 自身炎症反应

PG 的发生往往合并系统性自身炎症性疾病,这些炎症性疾病大多是由先天性免疫失调引起的,目前越来越多的研究数据支持 PG 是一种系统性自身炎症性疾病这一假说<sup>[12]</sup>。临床上,PG 患者常常并发全身炎症性疾病,如炎症性肠病(IBD)、类风湿关节炎和强直性脊柱炎等<sup>[13]</sup>。此外,PG 也可作为自身炎症综合征的一部分出现,这些综合征包括化脓性关节炎-PG-痤疮(PAPA)综合征和 PG-痤疮-化脓性汗腺炎(PASH)综合征等<sup>[14]</sup>。

在全身炎症条件下,内在免疫的过度激活导致 IL-1 过度表达,随之引发 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素和 IL-8 的炎症级联反应。TNF- $\alpha$  和其他促炎性细胞因子触发基质金属蛋白酶(MMP)的合成,以 MMP-9 和 MMP-10 的过度表达为主<sup>[15]</sup>。MMP-9 和 MMP-10 的主要作用是降解 ECM,因此,MMP-9 和 MMP-10 的过度表达将导致组织损伤和溃疡形成。研究显示,PG 皮肤溃疡和 IBD 黏膜溃疡均由 MMP 介导,表明两者可能存在共同的致病机制<sup>[16]</sup>。

### 1.3 适应性免疫

除中性粒细胞功能障碍和自身炎症反应外,适应性免疫在 PG 的发展过程中也起着重要作用<sup>[17]</sup>。由于 PG 丘疹迅速演变为脓疱,然后形成溃疡,因此 PG 早期的丘疹很难被观察到。一些 PG 早期病变的活体组织检查研究的组织学分析显示,病变早期的丘疹中淋巴细胞比例升高,以克隆性扩增的 T 细胞为主,这类 T 细胞可诱导抗原驱动的现象;基因表达分析显示,在 PG 早期的丘疹中,T 细胞趋化因子[如趋化因子(C-X-C 基序)配体 9(CXCL9)、CXCL10、CXCL11 等]和部分其他细胞因子(如 IL-8、IL-17A、TNF- $\gamma$  干扰素、IL-36 等)的相关编码基因存在过度表达<sup>[17-18]</sup>。

Caproni 等<sup>[19]</sup>研究表明,在 PG 皮肤病损中,调节性 T 细胞(Treg)和 Th17 比例失衡,表现为 Treg 比例降低,Th17 的比例上调。Treg 比例的下调和 Th17 细胞亚群比例的上调与免疫激活过程中这些细胞的变化是一致的<sup>[20]</sup>。急性发热性 ND 又名 Sweet 综合征(SS)。有研究者观察到 SS 的皮肤炎症明显较 PG 轻,所以该研究团队将 PG 与 SS 进行对比,结果显示,SS 中 Treg 比例不减少,这一结果提示 Treg/Th17 比例下调可能会导致更为严重的组织损伤,表明 Treg 和 Th17 比例失调可能在 PG 中发挥着重要作用<sup>[19]</sup>。

### 1.4 遗传易感性

遗传因素在 PG 发生中的作用尚不十分清楚,目前的相关研究主要为病例报告或动物模型研究。Nesterovitch 等<sup>[21]</sup>通过对小鼠 PG 模型的研究观察到,蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 6(PTPN6)基因的缺失或功能受损与 PG 的发生关系密切。PTPN6 是小鼠及人类自然免疫和适应性免疫中多个受体信号的负调节因子,PTPN6 基因主要在造血干细胞中表达并在中性粒细胞的分化和发育中发挥重要作用,而中性粒细胞是 ND 小鼠和 ND 患者溃疡创面中的主要细胞<sup>[21-22]</sup>。有研究者在 PTPN6<sup>me/me</sup> 基因突变小鼠模型中观察到,磷酸酶完全缺乏的 PTPN6<sup>me/me</sup> 基因突变小鼠皮肤会出现 PG 样病变,最早在小鼠出生后的 1~2 d 即可发生,表现出与人类 ND 相似的临床和组织病理学特征<sup>[23]</sup>。

PAPA 综合征是一种极为罕见的系统性疾病,由 15q24-25.1 染色体上编码脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白 1(PSTPIP1)的基因突变引起,为常染色体显性遗传性疾病<sup>[24-25]</sup>。仅有小部分 PAPA 综合征患者表现为典型的化脓性关节炎、PG 和痤疮三联征,大多表现为三联征中的 1 种或 2 种症状<sup>[14-25]</sup>。此外,在 PASH 综合征、PAPA-化脓性汗腺炎综合征中亦存在 PSTPIP1 基因突变<sup>[26]</sup>。因此可推断 PSTPIP1 基因突变也参与了 PG 的发病,然而这一推论尚需进一步验证。

## 2 PG 的临床分型及组织病理学表现

PG 的临床常见分型包括溃疡型、大疱型、脓疱型、增殖型和造口周围型 5 种亚型,其中溃疡型 PG 最为常见<sup>[17]</sup>。PG 往往为单一临床亚型发病,极少见 2 种或 2 种以上的亚型同时发生<sup>[27]</sup>。PG 的病理表现主要以中性粒细胞浸润为主,然而这种表现是非特异性的,不足以作为明确诊断 PG 的标准。

### 2.1 溃疡型 PG

溃疡型 PG 病变初期表现为疼痛明显的小红斑、紫色丘疹或脓疱,继而迅速演变为紫色溃疡或坏死斑块,底部覆盖白色碎屑、坏死组织、脓性物质或肉芽组织,边缘呈潜掘状破坏或周围凸起,呈现典型的蓝紫色伴周围红斑。溃疡型 PG 可发生于全身各处,以四肢多见。文献报道显示,溃疡型 PG 与 IBD、类风湿关节炎和单克隆丙种球蛋白病等相关<sup>[28]</sup>。活体组织检查显示,溃疡型 PG 溃疡创面边缘大量中性粒细胞浸润,血管周围淋巴细胞浸润,伴有皮肤水肿;溃疡创面中心主要表现为中性粒细胞浸润、纤维蛋白沉积、血栓形成和红

细胞外渗导致的血管损伤<sup>[17]</sup>。

## 2.2 大疱型PG(BPG)

BPG发病较溃疡型PG少,其特征与SS相似,即病变表现为充满液体的水疱,好发于面部和四肢,尤以手背最为常见,其中70%的患者并发血液系统恶性肿瘤<sup>[29]</sup>。Sullivan<sup>[30]</sup>通过对16例BPG合并IBD的患者进行临床特征分析了解到,所有患者的IBD都是活动性的,说明BPG与活动性IBD关系密切。BPG病变部位活体组织检查可见角质下、表皮下和表皮内大疱,伴真皮中性粒细胞浸润和微脓肿形成<sup>[17]</sup>。

## 2.3 脓疱型PG

脓疱型PG是一种罕见的PG临床亚型,常表现为以红斑为背景的疼痛性脓疱,往往面积不大,可发生在溃疡型PG之前,与IBD关系密切,好发于四肢伸肌处的皮肤表面<sup>[27]</sup>。脓疱型PG的病理表现:中性粒细胞浸润并积聚在角质层或角质层下、毛囊周围和真皮内,伴有表皮下水肿<sup>[17,28]</sup>。

## 2.4 增殖型PG

增殖型PG,又称浅表肉芽肿型PG,通常以局部增生的表浅肉芽肿性改变为主,疼痛较溃疡型PG轻,预后较好。增殖型PG多不合并系统性疾病,报道显示仅有18%的增殖型PG患者合并有系统性疾病<sup>[31]</sup>。活体组织检查显示,增殖型PG溃疡创面中可见栅栏状排列的肉芽肿和伴窦道形成的中性粒细胞脓肿<sup>[17]</sup>。

## 2.5 造口周围型PG(PPG)

PPG可能是由造口处排泄物刺激或造口器刺激所致,最常见于IBD患者造口术后,临床特征包括疼痛和快速进展的皮肤溃疡,溃疡创面外观呈紫红色边缘的圆形或弓形<sup>[32-33]</sup>。PPG溃疡创面可深至筋膜层和肌肉层,由于造口的存在,其治疗常常较为困难<sup>[33]</sup>。PPG的病理学改变主要为中性粒细胞浸润伴肉芽组织增生<sup>[17]</sup>。

## 3 PG的临床特征

最近一项针对美国人群的研究表明,PG的年龄标准化患病率为5.8/100 000,其中70~79岁年龄组的患者标准化患病率最高(约为9.8/100 000),年龄>50岁的PG病例约占PG患者总数的70%;性别差异方面,男性PG患者与女性PG患者的比例为1.8:1<sup>[34]</sup>。PG溃疡可见于身体任何部位皮肤,最常见于躯干和下肢皮肤<sup>[35]</sup>,偶尔也会有皮肤外表现,如内脏器官、肌肉或骨骼等<sup>[12,36]</sup>。PG溃疡创面容易发展为慢性创面,治疗困难,在临床上被认为是特殊原因创面。相当一部分PG患者合并有另一种自身炎症疾病或血液系统恶性肿瘤。PG相关的大型随机对照研究较少,Kridin等<sup>[37]</sup>通过对21项研究(2 611例患者)进行荟萃分析了解到,PG合并先天性免疫系统性疾病的患病率为56.8%,其中以IBD(17.6%)和类风湿关节炎(12.8%)为主,此外8.9%的患者患有血液系统恶性肿瘤,7.4%的患者患有实体恶性肿瘤,其他的PG相关的系统性疾病包括单克隆丙种球蛋白病、骨髓增生异常综合征、系统性血管炎、人类免疫缺陷病毒感染等<sup>[38-39]</sup>。

PG溃疡呈慢性复发性,如不治疗或治疗不当,溃疡可能

会持续存在数月甚至数年。在PG溃疡消退过程中,病变边缘逐渐塌陷,红肿消退,溃疡基底出现肉芽组织生长<sup>[40]</sup>;在愈合阶段,溃疡边缘的隆起逐渐变平,并出现线状生长的上皮细胞,这种现象被称为格列佛征(Gulliver's sign)。值得注意的是格列佛征是判断PG炎症得到控制的主要迹象之一<sup>[41]</sup>,有助于临床医师调整系统性治疗的用药方案。PG溃疡愈合后,残留筛状瘢痕并持续存在<sup>[40]</sup>。

## 4 PG的诊断

PG的临床表现和病理结果缺乏特异性,难以对其与普通感染、坏死性筋膜炎、血管炎和SS等进行鉴别<sup>[42]</sup>。由于缺乏权威的诊断标准,PG的诊断常常依靠排除性诊断,误诊者不在少数。PG的发病过程和溃疡边缘活体组织检查,在PG的诊断中具有重要的参考价值<sup>[3]</sup>。Jockenhöfer等<sup>[43]</sup>对60例确诊为下肢PG溃疡的患者以及50例下肢静脉性溃疡患者的临床病史和影像学检查进行了回顾性研究,依据患者的病史、临床表现、组织病理学检查、药物治疗反应等相关情况,提出了10项诊断标准,然后依据各标准在PG患者中的发生率,将这些诊断标准定义为主要标准(3项,在98.3%的患者中发生)、次要标准(4项,在95%的患者中发生)和附加标准(3项,在60%的患者中发生)。临床诊断中,根据各标准的重要程度计分,分值为1~3分,总分为各项标准评分之和<sup>[43]</sup>。Jockenhöfer等<sup>[43]</sup>取各诊断标准的英文首字母,将该标准命名为PARACELSUS评分量表(表1)。如果PARACELSUS评分总分≥10分,诊断PG的准确性极高。

表1 诊断坏疽性脓皮病的PARACELSUS评分量表

诊断标准内容	标准等级	标准评分(分)
病程进展迅速	主要标准	3
相关鉴别诊断的评估	主要标准	3
紫红色溃疡边缘	主要标准	3
对免疫抑制剂反应良好	次要标准	2
典型的不规则形状溃疡	次要标准	2
极度疼痛,VAS评分>4分	次要标准	2
病灶位于创伤部位	次要标准	2
组织病理学证实化脓性炎症	附加标准	1
边缘潜行的溃疡	附加标准	1
与系统性疾病相关	附加标准	1

注:该表引自文献[43];PARACELSUS中各字母为各诊断标准(从上到下依次排列)英文首字母,VAS为视觉模拟评分法

此外,Maverakis等<sup>[44]</sup>12位专家参与了一项德尔菲试验,提出并验证了溃疡型PG的诊断标准,其中主要标准1项,即溃疡边缘活体组织检查显示中性粒细胞浸润。该溃疡型PG诊断标准包含8项次要标准:(1)排除感染;(2)皮肤高敏现象;(3)有IBD或炎性关节炎病史;(4)伴丘疹、脓疱或水疱溃疡史4 d以上;(5)溃疡周围红斑,边界破坏,溃疡部位压痛;(6)多发性溃疡,小腿前部至少1处;(7)溃疡愈合部位的筛状或皱纹纸样瘢痕;(8)应用免疫抑制剂治疗后,1个月内溃

疡面积缩小。随后 Maverakis 等<sup>[44]</sup>对已确诊的 113 例溃疡型 PG 病例进行了验证,结果显示,同时满足主要标准及任意 4 项次要标准时,诊断溃疡型 PG 的敏感度和特异度分别为 86% 和 90%。

以上推荐诊断标准对临床诊断 PG 具有一定的指导价值,然而迄今为止,这些推荐诊断标准尚缺乏大样本、多中心的系统性评估,其可行性和敏感度仍待进一步证实。

PG 溃疡容易被误诊为其他原因,如细菌或真菌感染、血管炎、寄生虫感染、静脉功能不全、恶性肿瘤和其他炎症性疾病等所致溃疡<sup>[28,45]</sup>。虽然活体组织检查并非诊断 PG 的金标准,但可以排除血管炎、恶性肿瘤等。此外,溃疡创面分泌物标本微生物培养可排除细菌和深部真菌感染<sup>[3]</sup>。核周型抗中性粒细胞胞质抗体、胞质型抗中性粒细胞胞质抗体检测有助于鉴别自身炎症性疾病,如血管炎、抗磷脂综合征、贝赫切特综合征等<sup>[17]</sup>。

## 5 小结

PG 的发病机制复杂且诊断困难,给临床工作带来巨大挑战。随着越来越多的病例报告和回顾性研究的发表,临床对 PG 发生、进展及转归等方面的认知较从前更进了一步。然而对于 PG 的发病机制及诊断方法目前仍存争议,受低发病率的影响,国内外关于 PG 大样本的随机对照研究相对较少,今后仍需进一步的研究为 PG 的诊断提供更为可靠的循证医学证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Smith-Pliego M, Contreras-Ruiz J, Ryan S, et al. Cutaneous malakoplakia masquerading as pyoderma gangrenosum[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(4):658-660. DOI:10.1111/iwj.12661.
- [2] Langan SM, Groves RW, Card TR, et al. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(9):2166-2170. DOI:10.1038/jid.2012.130.
- [3] Alavi A, French LE, Davis MD, et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(3): 355-372. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7.
- [4] Greenlee-Wacker MC. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1):357-370. DOI:10.1111/imr.12453.
- [5] Satoh TK, Mellett M, Contassot E, et al. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders? [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(3):603-613. DOI:10.1111/bjd.15105.
- [6] Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases[J]. *Dermatologica*, 1991, 183(4):255-264. DOI:10.1159/000247696.
- [7] Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, et al. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12):1825-1833. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213746.
- [8] Wang Y, Li M, Stadler S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation[J]. *J Cell Biol*, 2009, 184(2):205-213. DOI:10.1083/jcb.200806072.
- [9] Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5):1612-1620. DOI:10.1172/JCI84538.
- [10] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
- [11] Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G, et al. Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum[J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 111(2): 259-268. DOI:10.1046/j.1523-1747.1998.00311.x.
- [12] McKenzie F, Arthur M, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: what do we know now? [J]. *Current Dermatology Reports*, 2018, 7(4):147-157. DOI:10.1007/s13671-018-0224-y.
- [13] Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2):364. DOI:10.3390/jcm10020364.
- [14] Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: pathophysiology, presentation and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(4): 555-562. DOI: 10.1007/s40257-017-0265-1.
- [15] Plumtrel I, Knabel D, Tomecki K. Pyoderma gangrenosum: a review for the gastroenterologist[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(12):2510-2517. DOI:10.1093/ibd/izy174.
- [16] Hobbs MM, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(5):1255-1265. DOI:10.1111/iwj.13389.
- [17] Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al. Pyoderma gangrenosum[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x.
- [18] Wang EA, Steel A, Luxardi G, et al. Classic ulcerative pyoderma gangrenosum is a T cell-mediated disease targeting follicular adnexal structures: a hypothesis based on molecular and clinicopathologic studies[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1980. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01980.
- [19] Caproni M, Antiga E, Volpi W, et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(1): 275-278. DOI: 10.1111/bjd.13670.
- [20] Quagliano P, Fava P, Caproni M, et al. Phenotypical characterization of circulating cell subsets in pyoderma gangrenosum patients: the experience of the Italian immuno-pathology group[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(4): 655-658. DOI: 10.1111/jdv.13100.
- [21] Nesterovitch AB, Gyorfy Z, Hoffman MD, et al. Alteration in the gene encoding protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 6 (PTPN6/SHP1) may contribute to neutrophilic dermatoses[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(4): 1434-1441. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.035.
- [22] Nesterovitch AB, Szanto S, Gonda A, et al. Spontaneous insertion of a b2 element in the Ptpn6 gene drives a systemic autoinflammatory disease in mice resembling neutrophilic dermatosis in humans[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(4): 1701-1714. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.12.053.
- [23] Nesterovitch AB, Arbueva Z, Toth DM, et al. A differential gene expression study: Ptpn6 (SHP-1) -insufficiency leads to neutrophilic dermatosis-like disease (NDLD) in mice[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(1): 17-25. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.03.005.
- [24] Sood AK, McShane DB, Googe PB, et al. Successful treatment of PAPA syndrome with dual adalimumab and tacrolimus therapy

- [J]. *J Clin Immunol*, 2019, 39(8): 832-835. DOI: 10.1007/s10875-019-00685-6.
- [25] Wang Y, Wu N, Yu K, et al. Case report: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: a single-center experience and literature review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 735851. DOI: 10.3389/fimmu.2021.735851.
- [26] Maitrepierre F, Marzano AV, Lipsker D. A unified concept of acne in the PAPA spectrum disorders[J]. *Dermatology*, 2021, 237(5): 827-834. DOI:10.1159/000509874.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(3): 224-228. DOI:10.7861/clinmedicine.19-3-224.
- [30] Sullivan SN. Bullous pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(5): e16-e17. DOI: 10.1093/ibd/izy018.
- [31] Shavit E, Cecchini M, Limacher JJ, et al. Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum involving the face: a case series of five patients and a review of the literature [formula: see text][J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(4): 371-376. DOI: 10.1177/1203475420988864.
- [32] Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, et al. Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1195-1204. e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.049.
- [33] Pearson WA, Prentice DA, Sinclair DL, et al. A novel topical therapy for resistant and early peristomal pyoderma gangrenosum [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(5):1136-1143. DOI:10.1111/iwj.13164.
- [34] Xu A, Balgobind A, Strunk A, et al. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: an age- and sex-adjusted population analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(2):425-429. DOI:10.1016/j.jaad.2019.08.001.
- [35] Gupta AS, Ortega-Loayza AG. Ocular pyoderma gangrenosum: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3):512-518. DOI:10.1016/j.jaad.2016.08.049.
- [36] Scherlinger M, Guillet S, Doutre MS, et al. Pyoderma gangrenosum with extensive pulmonary involvement[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(4):e214-e216. DOI:10.1111/jdv.13976.
- [37] Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(4): 479-487. DOI: 10.1007/s40257-018-0356-7.
- [38] Wallach D, Vignon-Pennamen MD. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(3):595-602. DOI:10.1111/bjd.13955.
- [39] Flora A, Kozera E, Frew JW. Pyoderma gangrenosum: a systematic review of the molecular characteristics of disease[J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(4):498-515. DOI:10.1111/exd.14534.
- [40] Marzano AV, Borghi A, Wallach D, et al. A comprehensive review of neutrophilic diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(1): 114-130. DOI:10.1007/s12016-017-8621-8.
- [41] Landis ET, Taheri A, Jorizzo JL. Gulliver's sign: a recognizable transition from inflammatory to healing stages of pyoderma gangrenosum[J]. *J Dermatolog Treat*, 2015, 26(2): 171-172. DOI: 10.3109/09546634.2014.883061.
- [42] Skopis M, Elghawy AA, Pociurko B, et al. Pyoderma gangrenosum associated with limited cutaneous systemic sclerosis: a rare case with literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(3):1141-1145. DOI:10.1007/s10067-020-05285-z.
- [43] Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al. The PARACELTUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(3):615-620. DOI:10.1111/bjd.16401.
- [44] Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(4): 461-466. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.5980.
- [45] Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, et al. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(2): 157-161. DOI: 10.1080/17512433.2020.1709825.

(收稿日期:2022-03-31)