

# 眼瘢痕性类天疱疮机制及治疗研究进展

权卓娅<sup>1</sup>, 张 坚<sup>2</sup>, 张瑞雪<sup>1</sup>, 何蓓蓓<sup>3</sup>, 何 媛<sup>1</sup>

引用: 权卓娅, 张坚, 张瑞雪, 等. 眼瘢痕性类天疱疮机制及治疗研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(1):57-61

基金项目: 国家自然科学基金资助 (No.81770929, 82070964); 陕西省教育厅 2018 年度服务地方科学研究计划资助 (No.18JC026); 陕西省重点研发计划项目 (No.2019SF-162); 陕西省教育厅专项科研计划项目 (No.19JK0758); 西安市科技计划项目 [No.2019114613YX001SF041-(2)]

作者单位:<sup>1</sup>(710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科;<sup>2</sup>(710068) 中国陕西省西安市, 陕西省人民医院眼科;<sup>3</sup>(722200) 中国陕西省扶风县人民医院眼科

作者简介: 权卓娅, 女, 西安医学院硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 何媛, 女, 博士, 主任医师, 教授, 西安医学院第二附属医院副院长, 研究方向: 青光眼、白内障. openji7127@hotmail.com  
收稿日期: 2021-04-02 修回日期: 2021-11-23

## 摘要

眼瘢痕性类天疱疮 (ocular cicatricial pemphigoid, OCP) 是黏膜类天疱疮 (mucous membrane pemphigoid, MMP) 在眼部的一种特殊表现形式, 目前发病机制尚不明确, 可由抗原抗体反应、炎细胞浸润、细胞因子作用、钙离子水平升高、易感基因等多种因素导致。病变早期表现为慢性进行性的结膜纤维化炎症, 晚期可见角膜混浊及新生血管形成, 最终导致视力严重丧失。因此, 及时对 OCP 患者进行规范的临床治疗尤为重要。例如氨苯砜、免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)、利妥昔单抗 (rituximab, RTX)、肿瘤坏死因子拮抗剂、肾上腺皮质激素类药物, 可以有效控制炎症反应、延缓疾病进展。手术治疗可在 OCP 患者并发严重倒睫、角膜病变及白内障时酌情考虑。

关键词: 眼瘢痕性类天疱疮; 细胞因子; 基因; 免疫抑制剂; 肾上腺皮质激素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.11

## Progress on pathogenesis and treatment of ocular cicatricial pemphigoid

Zhuo-Ya Quan<sup>1</sup>, Jian Zhang<sup>2</sup>, Rui-Xue Zhang<sup>1</sup>, Bei-Lei He<sup>3</sup>, Yuan He<sup>1</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81770929, 82070964); Shaanxi Provincial Education Department Service for Local Scientific Research Program in 2018 (No.18JC026); Key Research & Development Project of Shaanxi Province (No. 2019SF-162); Special Plan Project of Shaanxi Education Department (No. 19JK0758); Xi'an Science and Technology Planning Project [No.2019114613YX001SF041-(2)]

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Fufeng County People's Hospital, Fufeng 722200, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yuan He. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. openji7127@hotmail.com

Received: 2021-04-02 Accepted: 2021-11-23

## Abstract

• Ocular cicatricial pemphigoid (OCP) is a special manifestation of mucosal pemphigoid (mucous membrane pemphigoid, MMP), and the pathogenesis is not clear at present. It can be caused by variety factors such as antigen-antibody reaction, inflammation cell infiltration, the action of various cytokines, elevated calcium ion levels and susceptibility genes. In the early period of diseases, conjunctival present chronic progressive fibrotic inflammation, later the corneal opacity and the neovascularization will eventually lose vision. Therefore, it is particularly important to carry out clinical standardized treatment for OCP patients in a timely manner. To use medicine to control the inflammation and delay the progression of the disease, for example, dapsone, intravenous immunoglobulin (IVIG), rituximab (RTX), tumor necrosis factor antagonists and adrenocorticoids. Surgical treatment can be considered appropriately when OCP patients are complicated by severe trichiasis, corneal disease and cataract.

• KEYWORDS: ocular cicatricial pemphigoid; cytokines; genes; immunosuppressants; adrenal cortex hormones

Citation: Quan ZY, Zhang J, Zhang RX, et al. Progress on pathogenesis and treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(1):57-61

## 0 引言

眼瘢痕性类天疱疮 (ocular cicatricial pemphigoid, OCP) 是一种严重的自身免疫性疾病, 可引起眼睑的内翻倒睫、下穹窿缩短、结膜瘢痕化以及干眼综合征, 迁延不愈的角膜溃疡为视力丧失的主要原因<sup>[1]</sup>。OCP 患者通常表现为双眼发病, 其中一眼可能受累较多。患者发病初期临床表现不明显, 且活检阳性率不高, 确诊时往往为时已晚<sup>[2]</sup>。因此, 在眼表疾病中, OCP 的治疗一直是一个十分具有挑战性的难题。为了预防眼部解剖和功能的不可逆性损害, 减少视力降低的程度, 研究 OCP 患者疾病的发病机制对于指导未来的临床治疗方向起着关键作用。有文献报道局部使用药物治疗来控制疾病活动效果不佳, 唯一

有效的治疗方法是全身应用免疫抑制剂<sup>[3-4]</sup>。本综述根据近年文献关于 OCP 的最新致病机制,诊断方式方法以及治疗进展综合分析。包含易感基因、细胞因子在疾病发生过程中的作用,肾上腺皮质激素、手术等额外的治疗方法。

## 1 发病机制

**1.1 抗原-抗体反应** 目前已证实 OCP 患者的炎症反应是由于基底膜的特异性自身抗体被激活,并介导 II 型超敏反应继而导致补体级联反应发生<sup>[5]</sup>。抗体主要位于结膜鳞状上皮的半桥粒-上皮细胞膜复合体中,涉及整合素和层黏连蛋白。使用新开发的免疫印迹分析(包括富含半桥粒片段和整合素  $\alpha 6\beta 4$  的多种重组蛋白),Li 等<sup>[6]</sup>对 43 例 OCP 患者血清中的 IgG 和 IgA 抗体进行了检测,结果表明在结膜基底膜层的整合素  $\beta 4$  亚基为 OCP 的主要特异性自身抗体。此外,有研究表明整合素  $\beta 4$  的自身抗体滴度在活动性疾病期间较高,随着病情的好转逐渐下降<sup>[7]</sup>。因此,抗原抗体检测不仅可为临床判断病情提供有意义的监测结果,还可以通过减少抗体形成从源头阻断患者的炎症反应。

**1.2 炎症细胞浸润** OCP 患者的自身抗体主要存在于皮肤真皮与表皮的连接处,能结合并启动效应细胞募集<sup>[8]</sup>。在急性期,这些效应细胞主要为中性粒细胞、T 细胞和嗜酸性粒细胞,其产生的蛋白酶和氧自由基破坏了真皮-表皮之间的紧密结合,导致 OCP 患者疱疹的发生。同时,泪腺中大量中性粒细胞浸润,激活并致使白细胞介素-8、基质金属蛋白酶-8、-9 以及髓过氧化物酶水平升高<sup>[9-10]</sup>。而 OCP 的角膜瘢痕是由慢性炎症引起的,T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞是其主要的效应细胞。

Williams 等<sup>[11]</sup>利用眼表面印迹细胞学与流式细胞术相结合,对 57 例 OCP 患者的中性粒细胞数量/中性粒细胞百分比进行了分析。与干燥综合征(1.8,0.2%)或健康人(5.8,0.8%)相比,OCP 患者眼中的总体中性粒细胞数量升高(109,18%),差异具有明显统计学意义( $P < 0.0001$ )。在为期 12mo 的随访中,53%的 OCP 患者眼部病变出现进展,这与中性粒细胞增多有关( $P < 0.004$ ),其数值的敏感性、特异性和阳性预测值分别为 75%、70%、73%。证明了中性粒细胞具有估测 OCP 患者疾病活动性的能力。

**1.3 细胞因子** 近年来有报道认为细胞因子在黏膜类天疱疮(mucous membrane pemphigoid, MMP)的发病机制中发挥着重要作用。多种细胞因子及生长因子参与了细胞外基质的重塑<sup>[12]</sup>。转化生长因子 TGF- $\beta$  的升高会导致肝纤维化<sup>[13-14]</sup>,与这一致病机制类似,OCP 患者的疾病活动期与高水平的 TGF- $\beta 1$  有关,常常引起结膜的纤维化<sup>[15]</sup>。许多研究已证实白介素与 OCP 患者的病理过程息息相关,例如,白介素 IL-4 会影响成纤维细胞的存活率致使胶原蛋白沉积,与健康组织相比,IL-5、IL-13、IL-17 在 OCP 患者中富集更多<sup>[7,16-17]</sup>。同时,一些高水平的促炎细胞因子例如肿瘤坏死因子(TNF)<sup>[18]</sup>,干扰素 IFN- $\gamma$ <sup>[19]</sup>以及酪氨酸激酶受体 A(Trk-A)<sup>[20]</sup>在 OCP 患者结膜的纤维化中也扮演着重要角色。此外,结膜活检结果表示相比早期的 OCP 患者<sup>[21]</sup>,晚期的结膜纤维化与  $\alpha$ SMA 和神经生长因子 p75<sup>NTR</sup> 的升高有关,其表达与疾病严重程度一致。说明神经生长因子 p75<sup>NTR</sup> 在 OCP 的病理性纤维化中具有调节作用,可被视为一个潜在的治疗靶点。

**1.4 钙离子水平** Cozzani 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例由于糖尿病药物诱发的 84 岁女性 OCP 患者,曾接受 6mo 的格列齐特治疗,发病时表现为上睑下垂、泪液分泌过少及睑球黏连。结膜病理学活检显示上皮角化过度,伴有疱疹形成及角质细胞的坏死,可见真皮深层下嗜酸性粒细胞的浸润。因格列齐特可通过  $\beta$  细胞内钙转运的直接作用刺激胰岛素分泌。而钙离子水平的升高可激活 ADAM9、ADAM10 金属蛋白酶的活性,导致 BPAg2 的脱落,引发 OCP 患者的急性起病<sup>[23]</sup>。

**1.5 易感基因** 根据 Sadik CD 在 MMP 全基因组关联分析的研究发现<sup>[24]</sup>,单核苷酸多态性中有 74% 的基因比值比大于 2,具有全基因组意义( $P < 5.7 \times 10^{-7}$ )。证实了 MMP 与位于 14 号染色体上的  $\beta$ -半乳糖苷脂酶基因(GALC)以及 16 号染色体上的 CASC16 和 CHD9 之间的基因间区域隐性多态性相关。这表明患者是否发生 MMP 是由基因决定的,CASC16 和 CHD9 之间的基因多态性对邻近基因的活性作用可能促使了 MMP 疾病的发生。故基因筛查能够对可能引发 OCP 疾病的患者进行早期的干预性治疗,使疾病最大程度地停留在早期阶段。

## 2 疾病诊断

OCP 的诊断目前仍然具有挑战性,其临床表型、靶抗原或自身抗体之间与疾病的特异较低<sup>[25]</sup>。可根据患者的临床表现及结膜的免疫病理学活检明确诊断<sup>[26]</sup>,眼部症状包括眼红、眼睑痉挛、流泪、畏光、视力下降;与干眼相关的眼部表现;裂隙灯可见倒睫、结膜充血、乳头增生和滤泡形成;严重的患者可有结膜角化伴随上皮纤维化、穹窿缩短和结膜瘢痕形成等;但其确诊的金标准为荧光显微镜下发现结膜的基底膜带有免疫复合物 IgA、IgG、IgM 或 C3 的线性沉积<sup>[27]</sup>。

然而,曾有多例报道仅具有眼部临床特征但结膜活检为阴性的疑似 OCP 患者<sup>[25,28]</sup>。其中,Labowsky 等<sup>[29]</sup>回顾了 54 例疑似患者的直接免疫荧光结果。最终确诊的患病率仅为 70.4%。皮肤样本中的 IgG、IgM、IgA 和 C3 的敏感性均高于结膜活检,因此具有更高的诊断准确性。这证明直接免疫荧光镜检对 OCP 的诊断准确率低于 MMP,取自非结膜皮肤组织的活检结果更为准确。还有数据表明,多次重复活检可增加直接免疫荧光试验对 OCP 患者的确诊率。Shimanovich 等<sup>[30]</sup>发现 52 例患者中有 13 例病例初始活检呈阴性,多次复检呈阳性结果。提示当临床医生高度怀疑临床症状及表现符合 OCP 诊断的患者时,应多次重复直接免疫荧光试验结果,即使没有直接免疫荧光的确切诊断,仍然应及时考虑全身免疫抑制剂的治疗。同时,治疗后的活检结果是评估疾病是否向非活动性转变的有效手段<sup>[31]</sup>,对于临床表现不明显且需要重复取样的 OCP 患者,外周血细胞中中性粒细胞的数目可监测炎症的活动性和反应性治疗<sup>[11]</sup>。

## 3 治疗

根据 MMP 患者疾病病变程度的不同,采用更为个体化的治疗方式。病变仅限于口腔黏膜的情况下优先考虑局部治疗,当病变波及全身其它黏膜,例如眼、咽、喉、食管、生殖器时,应早期积极使用全身性药物<sup>[32]</sup>。对于 OCP 患者治疗的主要目标是阻止疾病的继续进展,减轻症状的同时预防并发症。根据统计,通过规范长期的系统治疗,90% 的病例可以得到有效控制,只有 10% 的病例发生进



展,相比之下,在没有治疗的情况下 75%的病例都出现了不同程度的进展<sup>[33]</sup>。

**3.1 基础治疗** 轻至中度 OCP 患者的一线治疗通常首选氨基苄砒,可控制对局部治疗无反应的全身性缓慢进展的疾病。氨基苄砒是一种磺胺类抗生素,具有抗炎和免疫调节的作用,其副作用较多,包括皮肤红疹、肝毒性及胃肠道反应等<sup>[34]</sup>。因而为了避免溶血性贫血的发生,蚕豆病的患者禁止使用。替代治疗可口服柳氮磺吡啶(1~4g/d)或磺胺吡啶(0.5~1g/d)<sup>[35]</sup>。中至重度的 OCP 患者如果在 2~3mo 后对氨基苄砒或其他一线替代药物治疗效果不佳,应尽快全身给予大剂量皮质类固醇冲击治疗,起始剂量可为 1mg/(kg·d)。病情严重且进展迅速的情况下,应加用免疫抑制剂治疗,如硫唑嘌呤、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)、甲氨蝶呤或环孢霉素。疾病早期阶段开始应用环磷酰胺进行全身治疗可以有效预防并控制 OCP 患者的角膜病变<sup>[36]</sup>,但用药期间应特别注意全身性的并发症,如肝、肾毒性或全血细胞减少症等。

**3.2 免疫球蛋白** 对于常规治疗失败或伴有严重并发症的患者可以考虑使用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)<sup>[34]</sup>。近期有报道表明使用 IVIG 进行单一疗法是治疗难治性 OCP 的一种安全有效的替代方法<sup>[37]</sup>,其相关的副作用比常规治疗低得多<sup>[38]</sup>。Daneshpazhooh 等<sup>[39]</sup>报道了 1 例使用免疫球蛋白成功治疗的 OCP 合并新型冠状病毒肺炎的患者。该患者自确诊 OCP 以来口服泼尼松龙并静注利妥昔单抗,使用 MMF 以阻止结膜炎进展。发现新冠肺炎后,因免疫抑制药物对感染过程的影响尚不清楚,停止口服 MMF,泼尼松龙减量,同时使用 IVIG(30g)进行替代治疗。随后患者新冠肺炎康复,眼部症状也明显得到改善。还有证据显示高剂量 IVIG(2g/kg)可以在新冠肺炎早期阻断炎症因子风暴,且避免了患者的免疫抑制<sup>[40-41]</sup>。这说明对于 OCP 伴发新冠肺炎的患者,IVIG 可能是一种高效安全的治疗方法,允许患者在最小免疫抑制的情况下进行紧急、快速的治疗。但由于缺乏大样本量的研究,还需要进一步的随访和更多的病例来评估 OCP 患者单用 IVIG 治疗的效果。

**3.3 利妥昔单抗** 利妥昔单抗是一种针对 B 淋巴细胞 CD20 抗原的单克隆抗体<sup>[42]</sup>,已有研究证明利妥昔单抗(rituximab, RTX)联合 IVIG 是难治性自身免疫性疾病的有效诊疗方案<sup>[43-44]</sup>。应用 RTX 治疗 38 例 OCP 患者,其中 29 例(76%)在平均 14.3mo 后进入临床缓解期,15 例患者(39%)在 2 个治疗周期后获得完全缓解并停止用药。然而,大多数患者(59%)在完成初始治疗后复发,但在使用小剂量强的松龙后复发率降低<sup>[45]</sup>。这表明 RTX 可获得部分类固醇激素的替代效应,但不能完全代替。因此,对于最佳给药剂量和用药时间还需要更多的临床研究来验证。

**3.4 肿瘤坏死因子拮抗剂** OCP 患者的结膜活检可见 TNF- $\alpha$  的表达增加<sup>[18]</sup>,这提示 TNF- $\alpha$  拮抗剂可能是一种有效的治疗药物,可控制对常规免疫抑制剂无反应的严重 OCP 患者的病情。有文献表明 TNF- $\alpha$  拮抗类药物依那西普在治疗环磷酰胺或 IVIG 无效的患者中取得了令人鼓舞的结果,证实了未来 TNF- $\alpha$  拮抗类药物在治疗 OCP 患者中具有十分巨大的潜力<sup>[34,46]</sup>。

**3.5 促肾上腺皮质激素** 促肾上腺皮质激素是一种由下

丘脑-垂体途径产生的多肽类激素,可刺激糖皮质类固醇的分泌。1 例 75 岁的女性 OCP 患者曾接受过局部类固醇及环孢素的治疗,并因复发性的角膜溃疡接受了反复多次的羊膜移植<sup>[47]</sup>。开始患者接受每周 2 次 80U/mL 的皮下促肾上腺皮质激素治疗,同时逐渐减少全身皮质类固醇的使用,19mo 后成功从 10mg/d 缓慢减量直至彻底停用。最终患者的眼部炎症明显改善,且视力稳定,未观察到明显的不良反应。Chen 等<sup>[27]</sup>报道了 1 例乳腺癌合并 OCP 的 80 岁女性患者,由于环磷酰胺、利妥昔单抗和静脉注射 IVIG 而产生难以忍受的副作用,且氨基苄砒及其它免疫抑制剂治疗无效。在应用促肾上腺皮质激素治疗随访了 18mo 后,眼部疾病进展稳定,且没有产生严重的视网膜退行性病变等副作用。这表明促肾上腺皮质激素可能成为对多种全身免疫抑制剂无效的 OCP 患者的有效治疗新方法。

### 3.6 手术治疗

**3.6.1 眼睑手术** 伴有倒睫及瘢痕性内翻的 OCP 患者可导致角膜上皮病变、新生血管形成、溃疡及瘢痕化<sup>[48]</sup>。对这些患者来说,最重要的是纠正瘢痕性睑内翻以减少局部的角结膜损伤,打破炎症周期,阻止疾病进展。已报道的多种修复方法包括下睑缩肌折叠术<sup>[49]</sup>、黏膜移植术<sup>[50]</sup>、倒睫手术<sup>[51]</sup>、前板层复位术<sup>[52]</sup>等。为了降低手术复发及并发症的发生率,OCP 患者睑内翻的理想修复方法应该是尽量保留结膜,克服瘢痕牵拉力使眼睑外翻,同时解决任何额外的眼部解剖病变异常。但目前关于 OCP 患者使用结膜保留手术技术修复下睑瘢痕性内翻的成功报道较少。最近,Choung 等<sup>[53]</sup>报道了 5 例成功使用结膜保留技术(同时进行了外侧睑板折叠或眼轮匝肌缩短术)治疗的轻至中度下睑瘢痕性睑内翻的患者。最长随访 22mo 无 OCP 炎症再激活病例,证明在恢复下眼睑边缘解剖位置及防止术后局部疾病复发方面,保留结膜的手术方法是切实有效的。

**3.6.2 角膜移植手术** 对于病变晚期的 OCP 患者,一些外科手术干预是很有必要的,例如在角膜病变严重的情况下进行角膜移植手术治疗,以期最大程度地改善患者的视力<sup>[54-55]</sup>。由于 OCP 为潜在的进行性及持续性的炎症疾病,行常规的角膜移植手术的患者通常预后不良<sup>[56]</sup>。此时,人工角膜是一个不错的替代治疗方式<sup>[57]</sup>,1 例患有 OCP 的 64 岁男子植入了双眼人工角膜 K-pro<sup>[58]</sup>,术后右眼最佳矫正视力从对数视力表 0.04 提高至 0.3。表明在疾病控制良好的情况下人工角膜移植手术极大程度地改善了患者的视力,并提高了生活质量。

**3.6.3 白内障手术** 由于持续的眼部炎症和长期类固醇类药物的使用,OCP 患者白内障的形成往往发生在早期<sup>[56]</sup>,其是否应该进行白内障摘除术目前争议很大,部分学者认为在没有全身应用免疫抑制剂的情况下,对影响结膜的 OCP 患者进行的外科手术通常会加速视力丧失并导致疾病急性加重。因此,为了降低复发和并发症的发生率,眼部手术应推迟到炎症得到满意控制后进行<sup>[44]</sup>。

然而尽管术前的疾病缓解的情况下进行了系统性的免疫调节,对 OCP 患者的结膜进行轻微的操作也有可能引发疾病的再激活<sup>[59-60]</sup>。OCP 患者 17 例 34 眼接受了 IVIG 单药治疗,确诊时平均年龄 60.7 岁,随访 12~140mo,最终 26 眼(76.5%)获得有效缓解,其中 9 眼接受了白内

障手术,2眼手术后复发(22.2%)。未手术的17眼仍处于缓解状态<sup>[37]</sup>。这证明在疾病缓解期进行手术并不是万无一失的,需要规范的临床指标来确定最佳手术时机,以最大限度地提高手术效果并防止局部疾病恶化。

在白内障手术麻醉方面,对于大多数预期手术时间可能延长的病例,应首选球周阻滞。在角膜透明度良好的患眼中,应尽可能的选用对眼表操作较少的白内障超声乳化摘除术。如角膜瘢痕形成较为严重时,可以通过角膜或角膜缘切口进行白内障囊外摘除术。为了避免结膜穹窿瘢痕萎缩,可在术中局部和结膜下应用丝裂霉素C改善术后效果<sup>[61]</sup>。但OCP患者的眼部手术旨在暂时缓解症状,无法彻底治愈。此外,如果在围手术期及术后阶段没有很好地控制眼部炎症,可能会导致术后溃疡性角膜炎等眼部并发症的发生<sup>[62]</sup>。因此,对于此类疾病的治疗,眼科临床医师应与内分泌及皮肤科医师进行密切合作以最大程度地改善患者病情。

#### 4 小结

迄今为止,OCP患者眼部纤维化的确切机制仍不清楚。确定疾病的发病机制是寻求有效的药物治疗的最佳方法,希望能从控制疾病纤维化发展到能够彻底成功治愈自身免疫性疾病。如前所述,整合素 $\beta 4$ 抗原、中性粒细胞以及p75<sup>NTR</sup>等多种细胞因子在疾病纤维化和组织重塑的发展中起重要作用。GALC基因可能为主要致病基因。药物的选择应采用“阶梯式”方法,从副作用最小的药物开始逐渐更换,直到稳定控制疾病的发展。患有严重OCP的患者是否应该进行手术的决定仍需十分慎重,最终必须在手术风险及获益之间取得平衡,避免引起活动性炎症导致不可逆的结膜瘢痕化。需要进一步的研究来更好地理解OCP的患病机制,并开发长期有效的治疗方法。

#### 参考文献

- 1 Stan C, Diaconu E, Hopirca L, et al. Ocular cicatricial pemphigoid. *Rom J Ophthalmol* 2020;64(2):226-230
- 2 You C, Lamba N, Lasave AF, et al. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(6):1221-1228
- 3 Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991;98(6):858-862
- 4 Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* 2010;117(5):861-869
- 5 Pescosolido N, Barbato A, Pascarella A, et al. Role of protease-inhibitors in ocular diseases. *Mol Basel Switz* 2014; 19(12):20557-20569
- 6 Li XG, Qian H, Sogame R, et al. Integrin  $\beta 4$  is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2016;26(3):247-253
- 7 Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol* 2011;26(4-5):270-277
- 8 Messingham KN, Wang JW, Holahan HM, et al. Eosinophil localization to the basement membrane zone is autoantibody- and complement-dependent in a human cryosection model of bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2016;25(1):50-55
- 9 Filip - Ciubotaru F, Manciu C, Stoleriu G, et al. NADPH oxidase: structure and activation mechanisms (review). *noteI. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016;120(1):29-33

- 10 Căruntu C, Boda D, Musat S, et al. Stress-induced mast cell activation in glabrous and hairy skin. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:105950
- 11 Williams GP, Nightingale P, Southworth S, et al. Conjunctival neutrophils predict progressive scarring in ocular mucous membrane pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5457
- 12 Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012; 45(1):55-70
- 13 Chiba T, Skrypyk NI, Skvarca LB, et al. Retinoic acid signaling coordinates macrophage-dependent injury and repair after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(2):495-508
- 14 Dutertre CA, Wang LF, Ginhoux F. Aligning Bona fide dendritic cell populations across species. *Cell Immunol* 2014;291(1-2):3-10
- 15 Joshi N, Minz RW, Anand S, et al. Vitamin D deficiency and lower TGF- $\beta$ /IL-17 ratio in a North Indian cohort of Pemphigus vulgaris. *BMC Res Notes* 2014;7(1):1-6
- 16 Caproni M, Calzolari A, Salvatore E, et al. Cytokine profile and supposed contribution to scarring in cicatricial pemphigoid. *J Oral Pathol Med* 2003;32(1):34-40
- 17 Suelves AM, Zhao TZ, Siddique SS, et al. Profile of local interleukin expression in a cohort of ocular cicatricial pemphigoid patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8112-8117
- 18 Saw VPJ, Dart RJC, Galatowicz G, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in ocular mucous membrane pemphigoid and its effect on conjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5310-5317
- 19 Bernauer W, Wright P, Dart JK, et al. Cytokines in the conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231(10):563-570
- 20 Lambiasi A, Bonini S, Micera A, et al. Expression of nerve growth factor receptors on the ocular surface in healthy subjects and during manifestation of inflammatory diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(7):1272-1275
- 21 Micera A, Stampachiachiere B, di Zazzo A, et al. NGF modulates trkANGFR/p75NTR in  $\alpha$ SMA-expressing conjunctival fibroblasts from human ocular cicatricial pemphigoid (OCP). *PLoS One* 2015; 10(11):e0142737
- 22 Cozzani E, Di Zenzo G, Cioni M, et al. Is gliclazide a new antidiabetic drug implicated in the pathogenesis of ocular mucous membrane pemphigoid? *Eur J Dermatol* 2018;28(3):396-397
- 23 Franzke CW, Bruckner-Tuderman L, Blobel CP. Shedding of collagen XV II/BP180 in skin depends on both ADAM10 and ADAM9. *J Biol Chem* 2009;284(35):23386-23396
- 24 Sadik CD, Bischof J, van Beek N, et al. Genomewide association study identifies GALC as susceptibility gene for mucous membrane pemphigoid. *Exp Dermatol* 2017;26(12):1214-1220
- 25 Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138(3):370-379
- 26 Parisi E, Raghavendra S, Werth VP, et al. Modification to the approach of the diagnosis of mucous membrane pemphigoid: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 2003;95(2):182-186
- 27 Chen E, Reynolds HH, Graham LV. Ocular cicatricial pemphigoid treated with intramuscular corticotropin injections. *JAAD Case Rep* 2020;6(5):450-452
- 28 Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111(1):45-52

- 29 Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, *et al.* Clinical implications of direct immunofluorescence findings in patients with ocular mucous membrane pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 2017;183:48–55
- 30 Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):700–705
- 31 Gaudio PA, Sinard J, Shield DR, *et al.* Repeat conjunctival biopsy after immunomodulatory therapy for ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(1):70–73
- 32 Barbosa Ldo N, Silva RS, Verardino GC, *et al.* Mucous membrane pemphigoid with severe esophageal stricture. *An Bras Dermatol* 2011;86(3):565–568
- 33 Branisteanu D, Stoleriu G, Branisteanu D, *et al.* Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Exp Ther Med* 2020;20(4):3379–3382
- 34 Queisi MM, Zein M, Lamba N, *et al.* Update on ocular cicatricial pemphigoid and emerging treatments. *Surv Ophthalmol* 2016;61(3):314–317
- 35 Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(3):617–626
- 36 Brunner M, Lacoste K, Bernauer W. Control of ocular disease in mucous membrane pemphigoid. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231(4):331–334
- 37 Ma LN, You CY, Hernandez M, *et al.* Management of ocular cicatricial pemphigoid with intravenous immunoglobulin monotherapy. *Ocular Immunol Inflamm* 2019;27(4):636–642
- 38 Tavakolpour S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid; a review of literature. *J Res Med Sci* 2016;21:37
- 39 Daneshpazhooh M, Soori T, Isazade A, *et al.* Mucous membrane pemphigoid and COVID – 19 treated with high – dose intravenous immunoglobulins; a case report. *J Dermatol Treat* 2020;31(5):446–447
- 40 Lin L, Lu L, Cao W, *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727–732
- 41 Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses; from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020;35(3):266–271
- 42 Thomas RM, Colon A, Motaparthy K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clin Dermatol* 2020;38(3):384–396
- 43 Tolaymat L, Hall MR. Cicatricial Pemphigoid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright 2020
- 44 Broussard KC, Leung TG, Moradi A, *et al.* Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement; Cicatricial pemphigoid, Pemphigus vulgaris, and Pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol* 2016;34(2):205–213
- 45 Tovanabutra N, Payne AS. Clinical outcome and safety of rituximab therapy for pemphigoid diseases. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(5):1237–1239
- 46 Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf* 2013;11(4):259–266
- 47 Sharon Y, Chu DS. Adrenocorticotrophic hormone analogue as novel treatment regimen in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;10:264–267
- 48 Gibbons A, Johnson TE, Wester ST, *et al.* Management of patients with confirmed and presumed mucous membrane pemphigoid undergoing entropion repair. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):846–852
- 49 Elder MJ, Dart JK, Collin R. Inferior retractor plication surgery for lower lid entropion with trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995;79(11):1003–1006
- 50 Koren IV, Taich A, Elner VM. Anterior lamellar recession with buccal mucous membrane grafting for cicatricial entropion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2009;25(3):180–184
- 51 Wu AY, Thakker MM, Wladis EJ, *et al.* Eyelash resection procedure for severe, recurrent, or segmental cicatricial entropion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2010;26(2):112–116
- 52 Malhotra R, Yau C, Norris JH. Outcomes of lower eyelid cicatricial entropion with grey – line split, retractor recession, lateral – horn lysis, and anterior lamella repositioning. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):134–139
- 53 Choung H, Reshef ER, Tanking T, *et al.* A conjunctival – sparing surgical technique for lower eyelid cicatricial entropion repair in ocular cicatricial pemphigoid. *Orbit* 2020;39(1):23–30
- 54 Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol* 2012;30(1):34–37
- 55 Messmer EM, Hintschich CR, Partsch K, *et al.* Ocular cicatricial pemphigoid. Retrospective analysis of risk factors and complications. *Ophthalmologie* 2000;97(2):113–120
- 56 Tugal-Tutkun I, Akova YA, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival diseases. *Ophthalmology* 1995;102(4):576–585
- 57 Ciralsky J, Papaliodis GN, Foster CS, *et al.* Keratoprosthesis in autoimmune disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(4):275–280
- 58 DeGrazia T, Bromley J, Feldman R. Bilateral keratoplasties in a patient with ocular mucous membrane pemphigoid. *Dermatol Online J* 2019;25(11):13030
- 59 Hatton MP, Raizman M, Foster CS. Exacerbation of undiagnosed ocular cicatricial pemphigoid after repair of involutional entropion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2008;24(2):165–166
- 60 Mondino BJ, Brown SI, Lempert S, *et al.* The acute manifestations of ocular cicatricial pemphigoid; diagnosis and treatment. *Ophthalmology* 1979;86(4):543–552
- 61 Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, *et al.* Pemphigus and mucous membrane pemphigoid; an update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev* 2019;18(4):349–358
- 62 Kiire CA, Srinivasan S, Inglis A. Peripheral ulcerative keratitis after cataract surgery in a patient with ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 2011;30(10):1176–1178