

• 论 著 •

天疱疮患者 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度的关系研究*

张海祥, 丁 承, 吴 骏, 赵园莹, 刘文芳

沧州市人民医院皮肤科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨天疱疮患者基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在该院皮肤科就诊的 60 例天疱疮患者作为研究组,另招募同期于该院行健康体检的 60 例健康志愿者作为对照组。比较两组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平和外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达差异,分析天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与临床特征的关系。根据天疱疮患者病情活动度分为急性发作期组($n=22$)、慢性活动期组($n=23$)、稳定期组($n=15$),比较 3 组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达、病情活动度评分,以及三项指标与病情活动度的相关性,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。结果 研究组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平及外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达高于中度、轻度患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。急性发作期组单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达、病情活动度评分高于慢性活动期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度呈正相关($r_{\text{MMP-2}}=0.545$ 、 $r_{\text{MMP-9}}=0.592$ 、 $r_{\text{MMP-13}}=0.580$, $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,与外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达单项诊断效能比较,三项联合的诊断效能更优。结论 天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度有关,此三项指标可作为诊断天疱疮病情活动度的参考指标。

关键词:基质金属蛋白酶; 天疱疮; 病情活动度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.006

中图法分类号:R758.66

文章编号:1673-4130(2024)15-1822-06

文献标志码:A

Study on the relationship between the expression of MMP-2, MMP-9, MMP-13 and disease activity in pemphigus patients*

ZHANG Haixiang, DING Cheng, WU Jun, ZHAO Yuanying, LIU Wenfang

Department of Dermatology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, MMP-13 and disease activity in pemphigus patients. **Methods** A total of 60 pemphigus patients treated in the dermatology department of the hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the study group, and another 60 healthy volunteers who underwent physical examination in the same period were recruited as the control group. The levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in serum and the expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells were compared between the two groups, and the relationship between the expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells of patients with pemphigus was analyzed. Pemphigus patients were divided into acute phase group ($n=22$), chronic phase group ($n=23$) and stable phase group ($n=15$) according to their disease activity. The expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells of the three groups were compared, as well as the correlation between the three indexes and disease activity. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted for analysis. **Results** The levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in serum and the expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells in the study group were higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells in severe patients were higher than those

* 基金项目:2022 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20220307)。

作者简介:张海祥,男,副主任医师,主要从事免疫皮肤病研究。

in moderate and mild patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 and disease activity scores of mononuclear cells in acute attack group were higher than those in chronic attack group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells were positively correlated with disease activity ($r_{\text{MMP-2}} = 0.545, r_{\text{MMP-9}} = 0.592, r_{\text{MMP-13}} = 0.580, P < 0.05$). ROC curve analysis showed that compared with the single diagnostic efficacy of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 expression in peripheral blood mononuclear cells, the three combined diagnostic efficacy was better. **Conclusion** The expression of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in peripheral blood mononuclear cells of pemphigus patients is related to the disease activity, and these three indicators can be used as reference indicators for the diagnosis of pemphigus disease activity.

Key words: matrix metalloproteinase; pemphigus; disease activity

天疱疮属自身免疫性大疱性皮肤病,主要表现为正常皮肤或黏膜出松弛性水疱,水疱易破溃形成糜烂,组织病理表现为表皮内棘层松解,复发性较高,多见于 50~60 岁,男女发病率相近^[1-2]。有研究显示,由于皮肤屏障功能障碍,皮肤表面渗出大量体液,增加了皮肤感染风险,严重时可危及患者生命,因此早期诊断尤为重要^[3-4]。有研究报道,将血清抗桥粒芯糖蛋白 1(Dsg1)、桥粒芯糖蛋白 3(Dsg3)的免疫球蛋白 G 抗体作为诊断天疱疮的标志物,可明确反映出天疱疮患者病情严重程度和活动度^[5-7]。抗 Dsg1、Dsg3 高滴度与天疱疮患者病情活动度呈正相关,但有研究发现,即使患者症状缓解,血清抗 Dsg1、Dsg3 的免疫球蛋白 G 抗体仍处于较高滴度,影响对患者病情活动度的准确诊断^[8-9]。随着临床对天疱疮的逐渐深入研究发现,基质金属蛋白酶(MMP)可能参与此病的发生, MMP 属于锌钙依赖性家族肽链内切酶,在机体处于正常状态下时,可控制基因转录水平和酶原活性,经细胞吞噬调节机体处于相对稳定状态,一旦出现表达异常则会引起多种疾病的发生^[10-12]。基底膜是一种由胶原、糖蛋白和类物质组成的细胞外实质结构,与表皮下水疱形成相关,而包括 MMP-2、MMP-9、MMP-13 等在内的 MMP 具有降解基底膜 IV 型胶原、明胶等成分作用,而表皮与真皮的分离必然伴随细胞基质降解,因此 MMP-2、MMP-9、MMP-13 可能参与天疱疮形成过程^[13]。有研究报道, MMP-2、MMP-9、MMP-13 与天疱疮的发生有关^[11]。但天疱疮患者 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度的相关性研究鲜有报道,鉴于此,本研究以天疱疮患者为研究对象,探讨天疱疮患者 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度的相关性,以期对临床早期诊断提供参考价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在本院皮肤科就诊的 60 例天疱疮患者作为研究组,另招募同期于本院行健康体检的 60 例健康志愿者作为

对照组。研究组男性 35 例、女性 25 例,年龄 24~67 岁,平均(43.53±5.52)岁,疾病类型:寻常型 35 例,落叶型 12 例,增殖型 4 例,红斑型 9 例,病情严重程度:轻度 19 例,中度 26 例,重度 15 例。对照组男性 38 例、女性 22 例,年龄 25~67 岁,平均(43.62±5.89)岁。两组基础资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)天疱疮患者符合《临床皮肤病学》^[12]中相关诊断标准;(2)对照组各项检查均在正常范围内,无皮肤病史。排除标准:(1)心、肝、肾功能不全;(2)凝血、神经系统病变;(3)合并疥疮、真菌病等其他皮肤病;(4)精神异常,沟通不利。本研究获得本院伦理委员会批准(批准号:QBH20201209),所有研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平检测 抽取所有研究对象入组后次日清晨空腹状态下 3 mL 静脉血,分离血清,使用赛默飞 Varioskan LUX 酶标仪利用酶联免疫吸附试验法测定。取血清,标记酶标板,制备标准品,反应孔内依次加入血清、标准品各 100 μL ,恒温环境下孵育 120 min,清洗反应板,加入 MMP-2、MMP-9、MMP-13 抗体工作稀释液、3,3',5,5'-四甲基联苯胺溶液。45 min 后终止反应,在波长为 450 nm 处测定获得的吸光度,做标准曲线绘制,获得血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平。MMP-2 试剂盒及相关试剂均伊艾博(武汉)科技股份有限公司提供。

1.2.2 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达测定 抽取所有研究对象入组后次日清晨空腹状态下 4 mL 静脉血,置于肝素抗凝管中,室温下加入等体积的磷酸盐缓冲溶液稀释,混匀后加入等体积的 Ficoll 淋巴细胞分离液,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、2 000 r/min 下离心 30 min,收集上层血浆,吸取外周血单个核细胞,使用伯乐 CFX96 荧光定量 PCR(qPCR)仪测定 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达。具体步骤为使用 Trizol 试剂盒提取单个核细胞总 RNA,鉴定 RNA 纯度合格

后,使用 Takara 逆转录试剂盒行逆转录,以 RNA 模板 5.00 μL ,RNA、内参 U6 特异性茎环引物 3.00 μL ,脱氧核糖核苷酸 0.15 μL ,逆转录酶 1.00 μL ,逆转录缓冲液 1.50 μL ,RNase 抑制剂 0.19 μL ,无菌蒸馏水 4.16 μL 作为逆转录体系做 RNA 逆转录获得 cDNA,之后行 PCR 反应。PCR 反应体系:1.00 μL 正、反向引物,2.00 μL cDNA,10.00 μL SYBR Premix,6.00 μL 双蒸水;扩增条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预热 30 s、95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 15 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,40 个循环,根据获得的 Ct 值计算 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达,即 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法。基因查找及引物序列合成均由上海生工生物工程技术服务有限公司完成,引物序列见表 1。

表 1 目的基因和内参基因引物		
指标	序列(5'-3')	片段长度 (bp)
MMP-2		150
	正向 CTTCCAGGGATTCTTGTA	
	反向 CCTTCTGAGTTCACCAA	
MMP-9		146
	正向 TTTGACAGCGACAAGAAGTGG	
	反向 TCAGTGAAGCGGTACATAGGG	
MMP-13		148
	正向 TGACTATGCGTGGCTGGA	
	反向 GGGAAGGGGCTAATGAACA	
U6		147
	正向 CAGGAGGCATTGCTGATGAT	
	反向 GAAGGCTGGGGCTCATT	

1.2.3 病情活动度评价 天疱疮患者病情活动度根据临床症状及是否行免疫抑制治疗评价,即急性发作期:天疱疮患者皮肤和(或)黏膜有新发水疱或糜烂,未行免疫抑制治疗;慢性活动期:天疱疮患者皮肤和(或)黏膜处水疱或糜烂增多或长时间持续存在,已行免疫抑制治疗;稳定期:天疱疮患者有超过 6 个月未出现水疱,已行免疫抑制治疗。依照文献[13-14]对天疱疮患者进行病情活动度评分,见表 2。

表 3 研究组、对照组 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平及其表达比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	血清(ng/mL)		
		MMP-2	MMP-9	MMP-13
对照组	60	16.75±2.31	1.07±0.23	10.21±1.43
研究组	60	39.94±5.64	9.23±1.14	16.35±2.09
t		29.470	54.350	18.780
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-

1.3 指标观察 (1)比较两组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平和外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达差异,分析天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与临床特征的关系。(2)根据 1.2.3 中病情活动度评价标准将天疱疮患者分为急性发作期组($n=22$)、慢性活动期组($n=23$)、稳定期组($n=15$),比较 3 组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达、病情活动度评分,以及三项指标与病情活动度的相关性,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。

表 2 天疱疮患者病情活动度评分		
得分(分)	活动性皮损	新发活动性皮损
0	无	无
1	<5 个	BSA<10%
2	5~<10 个	10% $\leq$ BSA<30%
3	$\geq$ 10 个	30% $\leq$ BSA<50%
4	$\geq$ 10 个	BSA $\geq$ 50%

注:BSA 表示体表面积。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析。Kolmogorov-Smirnov 法进行拟合优度检验,Levene 法进行方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两对比采用 LSD- t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,采用非参数检验。计数资料以例数、百分率表示,行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与天疱疮患者病情活动度的相关性。采用 ROC 曲线分析外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达对急性发作期天疱疮患者的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果
2.1 研究组、对照组 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平及其表达比较 研究组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平、外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

9、MMP-13 表达与临床特征的关系 天疱疮患者外

周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与性别、年龄、疾病类型无关($P>0.05$),但与病情严重程度有关($P<0.05$);重度患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达高于中度、轻度患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.3 各组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、

MMP-13 表达及病情活动度评分比较 急性发作期组、慢性活动期组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达、病情活动度评分高于稳定期组,急性发作期组单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达、病情活动度评分高于慢性活动期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同临床特征的天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

临床特征	<i>n</i>	MMP-2	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	MMP-9	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	MMP-13	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			1.049	0.299		1.292	0.201		0.828	0.411
男	35	3.14±0.21			2.31±0.15			2.91±0.20		
女	25	3.20±0.23			2.25±0.21			2.87±0.16		
年龄(岁)			0.659	0.512		1.030	0.307		1.241	0.220
≥50	26	3.21±0.26			2.38±0.25			2.90±0.23		
<50	34	3.25±0.21			2.30±0.33			2.99±0.31		
疾病类型			2.208	0.097		0.648	0.452		1.115	0.307
寻常型	35	3.26±0.34			2.33±0.27			2.79±0.24		
落叶型	12	3.12±0.38			2.36±0.24			2.84±0.27		
增殖型	4	3.20±0.25			2.37±0.24			2.85±0.21		
红斑型	9	3.22±0.31			2.35±0.28			2.76±0.19		
病情严重程度			29.055	<0.001		26.715	<0.001		18.570	<0.001
轻度	19	1.98±0.20			1.57±0.13			1.98±0.18		
中度	26	2.94±0.25			2.12±0.21			2.54±0.34		
重度	15	4.25±0.46			3.42±0.43			3.56±0.52		

表 5 各组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达及病情活动度评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-2	MMP-9	MMP-13	病情活动度评分(分)
急性发作期组	22	4.24±0.25 ^{ab}	3.56±0.43 ^{ab}	3.71±0.32 ^{ab}	3.12±0.32 ^{ab}
慢性活动期组	23	2.87±0.12 ^a	2.45±0.21 ^a	2.56±0.26 ^a	2.43±0.45 ^a
稳定期组	15	1.69±0.10	1.34±0.13	1.79±0.15	1.23±0.21
<i>F</i>		28.710	16.620	19.890	14.450
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与稳定期组比较,^a $P<0.05$;与慢性活动期组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度的相关性分析 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度呈正相关($r_{\text{MMP-2}}=0.545$ 、 $r_{\text{MMP-9}}=0.592$ 、 $r_{\text{MMP-13}}=0.580$, $P<0.05$)。

2.5 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达诊断急性发作期天疱疮的效能分析 ROC 曲线分析显示,外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达诊断急性发作期天疱疮的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.879、0.912。当 MMP-2 表达最佳截断值为 3.65, MMP-9 表达最佳截断值为 2.76, MMP-13 表达最佳截断值为 2.88 时可获得最

佳诊断灵敏度、特异度。与外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达单项诊断效能比较,三项联合诊断效能更优。见图 1、表 6。

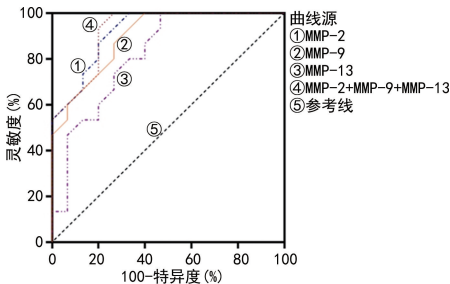


图 1 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达诊断急性发作期天疱疮的 ROC 曲线

表 6 外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达诊断急性发作期天疱疮的效能

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
MMP-2	0.832	0.756~0.896	<0.001	3.65	84.34	77.84
MMP-9	0.879	0.798~0.934	<0.001	2.76	86.73	79.95
MMP-13	0.912	0.854~0.957	<0.001	2.88	89.09	83.21
MMP-2+MMP-9+MMP-13	0.934	0.867~0.976	<0.001	—	92.50	85.34

注:—表示无数据。

3 讨 论

天疱疮发病基础为表皮内棘层松解,以寻常型最为常见,目前对于天疱疮的具体形成机制并不明确,导致多数患者预后不良^[15]。因此探讨天疱疮的发病机制,寻找有效反映患者病情活动度的灵敏标志物对治疗方案的选择和改善预后具有重要意义。

有研究发现,在天疱疮患者水疱形成部位 MMP-9 可直接或协同嗜酸性粒细胞释放的溶酶体酶来破坏基底膜带,引起表皮真皮分离,从而导致表皮下水疱形成^[16-17]。本研究结果发现,研究组血清 MMP-9 水平、外周血单个核细胞 MMP-9 表达均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),此结果与 CHO 等^[18]学者研究结果中认为 MMP-9 在天疱疮患者中高表达的结果一致。

MMP-2 在临床上又被称为白明胶酶 A,定位于人染色体 6q21 上,在免疫学反应和炎症反应的刺激下,MMP-2 分泌量增加,处于高表达的 MMP-2 可经降解基底膜主要成分Ⅳ型胶原、明胶而导致表皮与真皮在基底带分离,进而促进表皮下水疱形成^[19]。既往研究表明,MMP-13 在临床上又被称为胶原酶Ⅲ,定位于人类染色体 11q22 上,MMP-13 能广泛降解基底膜的多种成分^[20]。本研究结果发现,研究组血清 MMP-2、MMP-13 水平及外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-13 表达均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达高于中度、轻度患者,差异有统计学意义($P<0.05$),此结果提示 MMP-2、MMP-9、MMP-13 可能参与天疱疮的发生、发展,分析其原因可能与在天疱疮发生时,在免疫学反应和炎症反应的刺激下,MMP-2、MMP-9、MMP-13 高表达,三者经降解Ⅳ型胶原,破坏基底膜带,导致表皮真皮分离,最终促进表皮下水疱形成相关。

既往研究发现,天疱疮的发生与血清抗 Dsg1、Dsg3 表达异常导致的细胞黏附力丧失及棘层细胞松懈有关,但随着抗 Dsg1、Dsg3 在天疱疮诊断中的应用发现,即使天疱疮患者处于缓解期,血清抗 Dsg1、Dsg3 的免疫球蛋白 G 抗体仍处于较高滴度,对其病情活动度的诊断准确性较低^[21-22]。本研究结果发现,急性发作期组、慢性活动期组外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达高于稳定期组,急性

发作期组单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达高于慢性活动期组,差异有统计学意义($P<0.05$),此结果提示着,急性活动期的天疱疮患者机体免疫学反应、炎症反应较慢性活动期、稳定期的天疱疮患者更强,在强免疫学反应、炎症反应的刺激下,MMP-2、MMP-9、MMP-13 高表达,加重基底膜带损伤,因此增加病情活动度。本研究 ROC 曲线分析显示,与外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达单项诊断效能比较,三项联合诊断效能更优,提示着临床可根据三项指标表达情况早期评估其病情活动度,以改善患者预后。

综上所述,天疱疮患者外周血单个核细胞 MMP-2、MMP-9、MMP-13 表达与病情活动度有关,此三项指标可能在天疱疮的发病机制中发挥着重要作用,可作为诊断天疱疮病情活动度的参考指标。

参考文献

[1] CHEN D M, ODUEYUNGBO A, CSINADY E, et al. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(5): 1111-1119.

[2] WERTH V P, JOLY P, MIMOUNI D, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris[J]. N Engl J Med, 2021, 384(24): 2295-2305.

[3] BATISTELLA E Â, SABINO R S, RIVERO E R, et al. Prevalence of oral mucosal lesions in patients with pemphigus vulgaris: a systematic review and meta-analysis[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(8): 750-757.

[4] KAUR B, KERBRAT J, KHO J, et al. Mechanism-based therapeutic targets of pemphigus vulgaris: a scoping review of pathogenic molecular pathways[J]. Exp Dermatol, 2022, 31(2): 154-171.

[5] LEMIEUX A, MAHO-VAILLANT M, GOLINSKI M L, et al. Evaluation of clinical relevance and biological effects of antirituximab antibodies in patients with pemphigus[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(8): 893-899.

[6] 梁波, 高金平, 张书梅. 天疱疮患者临床特征和 Dsg1 及 Dsg3 抗体结果分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1287-1290.

[7] GHAEDI F, ETESAMI I, ARYANIAN Z, et al. Drug-induced pemphigus: a systematic review of 170 patients[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92(1): 107299.

[8] 王麒钧,朱海琴,潘萌. 天疱疮主要自身抗体及其检测临床意义研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(5): 638-643.

[9] 凯迪丽亚·艾米拉江,帕丽达·阿布利孜. 天疱疮发病机制研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(4): 244-247.

[10] HÉBERT V, PETIT M, MAHO-VAILLANT M, et al. Modifications of the transcriptomic profile of autoreactive cells from pemphigus patients after treatment with rituximab or a standard corticosteroid regimen[J]. Front Immunol, 2019, 10(1): 1794.

[11] CIRILLO N, PRIME S S. A scoping review of the role of metalloproteinases in the pathogenesis of autoimmune pemphigus and pemphigoid [J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1506.

[12] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001.

[13] IKEDA S, IMAMURA S, HASHIMOTO I, et al. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan[J]. Arch Dermatol Res, 2003, 295(1): 12-16.

[14] VELDMAN C, STAUBER A, WASSMUTH R, et al. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles[J]. J Immunol, 2003, 170(1): 635-642.

[15] 许人超,潘萌. 调节性 B 细胞在天疱疮患者外周血中的水平及临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(8): 1154-1158.

[16] BRESCACIN A, BAIG Z, BHINDER J, et al. What protein kinases are crucial for acantholysis and blister formation in pemphigus vulgaris: a systematic review[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(7): 2825-2837.

[17] 李洁思,潘健楷,郭义龙,等. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在大疱性类天疱疮患者皮损中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(11): 1781-1783.

[18] CHO Y T, FU K T, CHEN K L, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of patients with IgG/IgA pemphigus[J]. Biomedicines, 2022, 10(5): 1197.

[19] 张璐,林新瑜. 基质金属蛋白酶-2 与皮肤病的研究进展[J]. 中国美容医学, 2014, 23(3): 1127-1131.

[20] 刘文琪,陈佳龙,韩阳,等. MMP-13 在皮肤相关疾病中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(2): 318-325.

[21] 杨颖江,夏登梅,詹同英,等. Dsg1、Dsg3 及抗 BP-180 抗体水平与天疱疮及大疱性类天疱疮患者病情活动度的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1397-1402.

[22] 周小芳,宋志强,邓向芬,等. 血清抗桥粒芯蛋白 1 和 3 抗体在天疱疮临床诊断中的意义[J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(2): 82-83.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-05-02)

(上接第 1821 页)

[19] CHATTOPADHYAY A, MUKHERJEE P, SULAIMAN D, et al. Role of enterocyte Enpp2 and autotaxin in regulating lipopolysaccharide levels, systemic inflammation, and atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2023, 64(5): 100370.

[20] NIKITOPOULOU I, KATSIFA A, KANELLOPOULOU P, et al. Autotaxin has a negative role in systemic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7920.

[21] QIU H, SONG E, HU Y, et al. Hepatocyte-secreted autotaxin exacerbates nonalcoholic fatty liver disease through autocrine inhibition of the PPAR α /FGF21 Axis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 14(5): 1003-1023.

[22] HUI D Y. Intestinal phospholipid and lysophospholipid metabolism in cardiometabolic disease [J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 507-512.

[23] MAGKRIOTI C, GALARIS A, KANELLOPOULOU P, et al. Autotaxin and chronic inflammatory diseases[J]. J Autoimmun, 2019, 32(104): 102327.

[24] IMANAKA-YOSHIDA K, TAWARA I, YOSHIDA T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(5): 781-796.

[25] KIMURA T, TAJIRI K, SATO A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(3): 614-624.

[26] BHATTACHARYYA S, MIDWOOD K S, VARGA J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: translational implications[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 27(128): 130-136.

[27] SANTER D, NAGEL F, GONÇALVES I F, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2113-2122.

[28] YOKOKAWA T, SUGANO Y, NAKAYAMA T, et al. Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodelling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(4): 375-385.

[29] 王玲,孙晶. NT-proBNP 在不同 NYHA 分级中的意义[J]. 医学综述, 2012, 18(14): 2274-2276.

[30] 李影,王传合,韩苏,等. FT3/FT4 比值及联合氨基末端脑钠肽前体对心力衰竭患者预后的评估价值[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(4): 313-318.

(收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-05-16)