

中国皮肤罕见病相关孤儿药现状及展望

张 珊, 吴 超, 刘兆睿, 高祎濛, 刘 洁, 晋红中

中国医学科学院北京协和医院皮肤科 疑难重症及罕见病国家重点实验室
国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 北京 100730

通信作者: 刘 洁, E-mail: Liujie04672@pumch.cn
晋红中, E-mail: jinhongzhong@263.net

【摘要】 罕见病是一类具有发病率极低、患者总数少等特点的疾病, 治疗罕见病的药物称为孤儿药。目前已知的皮肤罕见病约 450 种, 大多数疾病缺乏有效的治疗手段, 在国家的政策支持和社会各界的积极推动下, 近年来皮肤罕见病的治疗药物不断涌现, 本文将梳理目前国内外已获批上市的皮肤孤儿药及中国用药可及性现状, 以提高对皮肤罕见病及孤儿药的认识。

【关键词】 皮肤罕见病; 孤儿药; 罕见病用药; 可及性

【中图分类号】 R-1; R751 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)02-0261-12

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 012

Current Status and Prospect of Orphan Drugs for Rare Skin Diseases in China

ZHANG Shan, WU Chao, LIU Zhaorui, GAO Yimeng, LIU Jie, JIN Hongzhong

Department of Dermatology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases,
National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: LIU Jie, E-mail: Liujie04672@pumch.cn
JIN Hongzhong, E-mail: jinhongzhong@263.net

【Abstract】 Rare diseases are characterized by extremely low incidence rate and small number of patients in total. The drugs used to treat rare diseases are called orphan drugs. Currently, 450 kinds of rare skin diseases have been identified, most of which lack in effective treatments. Supported by the policy-making from the country and pushed by all sectors of the society, drugs for rare skin diseases have been emerging continuously recently in China. This paper reviews the current accessibility of the orphan drugs for skin rare diseases that have been approved in China and in other countries and regions for a better understanding of rare dermatosis and orphan drugs for the diseases.

【Key words】 rare skin diseases; orphan drugs; rare disease drugs; accessibility

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-092); 国家自然科学基金 (82173449); 北京市自然科学基金 (7232114); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-I2M-C&T-A-007)

引用本文: 张珊, 吴超, 刘兆睿, 等. 中国皮肤罕见病相关孤儿药现状及展望 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (2): 261-272. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 012.

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-092); National Natural Science Foundation of China (82173449); Beijing Natural Science Foundation (7232114); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2022-I2M-C&T-A-007)

J Rare Dis, 2023,2(2):261-272

1 概述

罕见病又称孤儿病,是对一类发病率极低、患者总数少的疾病统称。在全球范围内对罕见病的定义尚未完全统一。美国对罕见病的定义为患病人数低于20万的疾病,或患者人数大于等于20万,但预期其治疗药品销售额难以收回研发成本的疾病^[1]。欧盟对罕见病的定义是患病率低于1/2000的慢性、渐进性且危及生命的疾病^[2]。中华医学会将中国的罕见病定义为患病率小于1/50万或新生儿发病率小于1/万的疾病^[3]。尽管每种罕见病的患病率极低,但中国人口基础庞大且罕见病病种繁多,据估计中国罕见病患者总数超过1600万^[3]。

孤儿药是指用于预防、诊断和治疗罕见病的药品。由于每种罕见病的患者数量少,而药物研发成本高昂、投资回报率低,使得罕见病药物的开发面临诸多困难。目前全球已知的罕见病超过7000种^[4],仅有极少数罕见病有治疗用药。1983年,美国通过《孤儿药法案》,给予免除新药申请费、7年的市场独占权等激励政策,极大地促进了美国孤儿药的研究与开发。此后,日本、欧盟等国家或地区也相继出台孤儿药相关政策法规,鼓励孤儿药研发^[5]。

目前已知的皮肤罕见病约450种^[6],包括遗传性皮肤病、炎症性皮肤病、免疫性皮肤病、皮肤肿瘤等。随着对罕见病发病机制研究的日益深入和医药企业对罕见病的关注度提高,近年来皮肤罕见病领域的治疗药物不断涌现,为皮肤罕见病患者及其家属带来了曙光,本文将对目前国内外获批上市的皮肤罕见病药物进行综述。

2 遗传性皮肤病

2.1 遗传性血管水肿

遗传性血管水肿(hereditary angioedema, HAE)是一种常染色体显性遗传病,由C1-INH、HAE-FXII、ANGPT1、PLG基因突变所致,最终导致缓激肽水平增高,进而导致水肿,约85%的患者存在C1-INH基

因突变导致C1酯酶抑制剂(complement 1 esterase inhibitor, C1-INH)水平降低或者功能缺陷^[7]。

HAE的治疗包括急性发作期治疗和预防性治疗。在2021年世界变态反应组织与欧洲变态反应和临床免疫学会发布的HAE管理指南中,推荐艾替班特(icatibant)、艾卡拉肽(ecallantide)和静脉输注C1-INH作为HAE急性发作期的一线治疗选择^[8]。艾替班特是一种缓激肽B2受体拮抗剂,2021年4月已于中国获批上市且已纳入2021版国家医保药品目录,批准用于治疗成人、青少年和2岁以上儿童的HAE急性发作。艾卡拉肽为重组血浆激肽释放酶抑制剂,国内尚未获批。

HAE的预防性治疗方面,C1-INH[人]通过替代缺陷的C1-INH蛋白并调节缓激肽的释放而预防水肿发作,海加达(haegarda)是首个用于预防HAE发作的皮下注射型C1-INH,美国FDA已批准其用于预防6岁及以上患者的HAE发作。贝罗司他(berotralstat)是一种选择性人血浆激肽释放酶抑制剂,也是首个批准用于预防HAE发作的靶向口服药物,研究显示贝罗司他可显著降低HAE发作次数,且耐受性良好^[9-10]。拉那利尤单抗(lanadelumab)是一种用于皮下注射的全人源化单克隆抗体,可靶向抑制血浆缓激肽释放酶,从而预防HAE发作。一项III期临床研究显示,与安慰剂组相比,每2周一次300mg拉那利尤单抗治疗使每月HAE发作次数平均降低了87%^[11]。2020年12月,拉那利尤单抗在中国获批上市。

2.2 结节性硬化症

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种多系统受累的常染色体显性遗传病,由抑癌基因TSC1/TSC2失活突变所致,病变可累及皮肤、脑、眼、口腔、心、肺、肾等多个器官。据估计,全球约200万TSC患者,TSC于2018年被纳入《第一批罕见病目录》^[7]。本病的皮肤表现包括面部血管纤维瘤、甲周纤维瘤、鲨鱼皮样斑、条叶状白斑。除皮肤损害外,TSC还可引起癫痫、智力障碍、心脏横纹肌瘤、肺淋巴管肌瘤病、肾血管平滑肌脂肪瘤等。

研究发现,TSC1/TSC2突变导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)过

度激活与本病的发病相关。mTOR 抑制剂依维莫司 (everolimus) 已被美国 FDA 批准用于治疗 TSC 相关肾血管平滑肌脂肪瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤和淋巴管肌瘤病, 研究数据显示, 依维莫司可显著减小肿瘤体积、延缓肿瘤进展^[12]。依维莫司已在中国上市, 批准用于需要治疗干预但不适于手术切除的 TSC 相关室管膜下巨细胞星形细胞瘤患者, 且该适应证已于 2019 年纳入国家医保目录。外用 mTOR 抑制剂 0.2% 西罗莫司 (sirolimus) 凝胶已在美国上市, 获批用于治疗成人和 6 岁及以上儿童 TSC 相关的面部血管纤维瘤, 为该适应证首个获批药物。研究显示, 应用 12 周后 60% 的患者获得改善, 常见不良反应为皮肤干燥、局部刺激、瘙痒、痤疮等^[13]。

3 炎症性皮肤病

3.1 化脓性汗腺炎

化脓性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa, HS) 是一种主要累及毛囊皮脂腺单位的慢性炎症性疾病。一项关于 HS 全球患病率的系统综述结果显示, 全球 HS 整体患病率约为 0.3%, 而亚太地区患病率较低, 约为 0.2%^[14]。覆盖中国 15 个省市的多中心流行病学调查结果显示, 中国 HS 的患病率约为 0.033 49%^[15]。HS 主要累及间擦部位, 临床表现为腋窝、腹股沟、臀部等部位的炎性丘疹、结节, 随后发展为脓肿、窦道, 窦道可间断排出有异常臭味的脓性分泌物, 最终形成增生性或萎缩性瘢痕。HS 病情迁延、反复, 严重影响患者的生活质量。随着对 HS 发病机制研究的不断深入, 生物制剂逐渐应用于 HS 的治疗并取得良好疗效 (表 1)。阿达木单抗 (adalimumab) 是一种重组人源化 IgG1 型抗 TNF 单克隆抗体, 可以靶向结合促炎因子 TNF- α , 改善 HS 患者病情。两项 III 期随机对照临床试验显示, 在治疗 12 周时, 阿达木单抗治疗组 (40 mg/周) 达到 HS 临床缓解 (hidradenitis suppurativa clinical response, HiSCR) 标准 (定义为脓肿和炎性结节总数量减少 $\geq 50\%$, 且无新增脓肿和流脓窦道) 的患者比例显著高于安慰剂组^[16]。2018 年, 美国 FDA 批准阿达木单抗用于 12 岁及以上中重度 HS 患者的治疗^[17]。乌司奴单抗 (ustekinumab) 是一种靶向 IL-12/IL-23 的单克隆抗体, 一项临床研究纳入了 17 例中重度 HS 患者, 结果显示乌司奴单抗治疗 40 周时, 82% 的患者实现改良 Sartorius 评分 (modified sartorius score, mSS) 中度

表 1 生物制剂治疗化脓性汗腺炎相关临床研究

Tab. 1 Clinical researches on the treatment of hidradenitis suppurativa with biologics

药物名称	作用机制	疗程	疗效	参考文献
阿达木单抗	抗 TNF- α	12 周	HiSCR 比例高于安慰剂组	[16]
乌司奴单抗	抗 IL-12/IL-23	40 周	82% 获得 mSS 中度或显著改善	[18]
司库奇尤单抗	抗 IL-17A	24 周	70% 达到临床缓解	[19]

HiSCR: 化脓性汗腺炎临床缓解; mSS: 改良 Sartorius 评分

或显著改善, 47% 的患者达到临床缓解^[18]。IL-17A 抑制剂同样用于 HS 的治疗, 一项临床研究观察了司库奇尤单抗 (secukinumab) 治疗 HS 的疗效^[19], 20 例中重度 HS 患者在司库奇尤单抗治疗 24 周后, 70% 达到临床缓解, 且安全性良好, 目前已进入 III 期临床试验阶段。

3.2 泛发性脓疱型银屑病

泛发性脓疱型银屑病 (generalized pustular psoriasis, GPP) 是银屑病中的罕见亚型, 临床表现为红斑或斑块的基础上出现大量针尖大小的无菌性脓疱, 随后融合形成“脓湖”, 可在数天后干涸、遗留脱屑, 但脓疱常反复发作, 可伴有口腔黏膜及甲受累。研究发现, GPP 患者存在 *IL36RN* 基因突变, 该基因编码 IL-36 受体拮抗剂 (interleukin-36 receptor antagonist, IL-36Ra), IL-36Ra 可通过阻止 IL-36 与其受体结合而抑制炎症反应。GPP 患者 IL-36 的持续活化是本病的驱动因素之一^[20], 中国一项回顾性研究发现, GPP 患者存在 *IL36RN* 基因突变与起病较早、出现甲下脓疱相关^[21]。佩索利单抗 (spesolimab) 是一种人源化抗 IL-36 受体单克隆抗体, 一项 II 期临床试验显示, 35 例 GPP 患者接受佩索利单抗治疗 1 周后, 54% 的患者达到脓疱基本清除或全部清除, 43% 的患者达到皮损基本清除或全部清除^[22]。美国 FDA 已批准佩索利单抗用于成人 GPP 的治疗; 2022 年 12 月, 国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准了佩索利单抗注射液上市, 用于成人 GPP 急性发作的治疗。

IL-17 相关信号通路可能参与 GPP 的发病, IL-17A 抑制剂在 GPP 的治疗中显示出较好的疗效。在一项开放性研究中, 12 例 GPP 成人患者接受了司库奇尤单抗治疗, 治疗 16 周后, 10 例患者的临床疗效评定为“改善明显或非常明显”^[23]。依奇珠单抗 (ixekizumab) 是一种人源化的 IgG4 单克隆抗体, 研

究显示,接受依奇珠单抗治疗的5例GPP患者中,80%的患者在治疗12周后实现银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分较基线下降75%(PASI 75)^[24]。

3.3 红皮病型银屑病

红皮病型银屑病(erythrodermic psoriasis, EP)是一种罕见的银屑病亚型,占有银屑病的1.00%~2.25%^[25]。EP临床表现为周身弥漫性红斑、鳞屑,累及90%以上的体表面积,患者常伴有发热、淋巴结肿大、双下肢水肿等系统症状,严重者可能出现心力衰竭、脓毒血症等危及生命的并发症。2018年,北京协和医院皮肤科在国际上首次报道并提出了EP严重度评估的3项标准:发热、50%以上皮肤肿胀渗出或下肢水肿和淋巴结肿大,如符合3条标准中的两条及以上,则属于中重度EP^[26]。EP的传统治疗包括阿维A、雷公藤多苷、甲氨蝶呤、环孢素等;随着对EP发病机制的研究不断深入,TNF- α 抑制剂,如英夫利西单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)、阿达木单抗,IL-17A抑制剂,如司库奇尤单抗、依奇珠单抗,IL-23抑制剂古塞奇尤单抗(guselkumab)和IL-12/23抑制剂乌司奴单抗逐渐用于EP的治疗,且展现出良好的疗效和安全性^[27],为中重度EP及对传统治疗反应不佳的EP患者提供了治疗选择(表2)。一项多中心回顾性研究分析了TNF- α 抑制剂治疗EP的疗效^[28],结果显示在治疗12周后,英夫利西单抗组、依那西普组和阿达木单抗组分别有48%、40%和50%的患者受累面积或PASI评分达到75%以上的改善。日本一项开放标签研究显示依奇珠单抗对EP有效,8例患者在治疗12周后均达到PASI 75^[24]。国内一项病例系列报道总结了司库奇尤单抗对EP的疗效,结果显示10例EP患者在司库奇尤单抗治疗16周后,

70%达到PASI 75^[29]。另一项临床研究显示90.9%(10/11)的EP患者在古塞奇尤单抗治疗16周后获得临床总体印象评分改善^[30]。目前日本已批准英夫利西单抗、依奇珠单抗和古塞奇尤单抗用于EP的治疗^[31]。

3.4 青斑样血管病

青斑样血管病(livedoid vasculopathy, LV)是一种罕见的慢性复发性皮肤血管闭塞性疾病,通常夏重冬轻,临床表现为小腿和踝部网状青斑、疼痛性溃疡,愈合后形成白色萎缩性瘢痕。目前认为高凝易栓因素导致的血栓形成、血管腔闭塞与LV的发病密切相关,同时血小板与淋巴细胞活化伴随潜在的炎症反应过程,以及炎症细胞因子与凝血机制相互交联促进LV的发病^[32]。本病尚无标准化治疗,有系统性综述表明单一应用抗凝血药物是目前较为常用的治疗方法,其他治疗方案包括TNF- α 抑制剂、系统性糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、抗血小板药物等^[33-34]。利伐沙班是一种Xa因子抑制剂,与传统抗凝药相比,利伐沙班可口服给药,且无需密切监测凝血指标,在LV的治疗中使用较为广泛^[33]。一项系统综述结果显示,73例LV患者接受利伐沙班每日10~20 mg治疗,其中60例患者在治疗后疼痛缓解、溃疡好转,且耐受性良好^[35]。另一项系统性综述发现80例LV患者接受每4周一次1.0~2.1 g/kg的IVIG治疗后,其中76例患者取得良好疗效,疼痛、皮肤溃疡和神经症状获得缓解,且减少了对糖皮质激素与免疫抑制剂的依赖^[36]。

对于难治性LV患者,近年来已有多项研究显示,生物制剂如依那西普、阿达木单抗等TNF- α 抑制剂可改善难治性LV患者的病情^[34,37-39]。研究发现TNF- α 可诱导纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、促进血小板聚集和激活,进而导致纤溶、凝血系统异常^[32,37,40]。国内真实世界研究数据显示,TNF- α 抑制剂在急性溃疡期LV患者中可迅速缓解疼痛,约半数患者在TNF- α 抑制剂治疗12周后疼痛程度较基线时缓解75%以上,生活质量较治疗前显著改善,同时延长用药周期可有效预防疾病复发^[34]。

4 免疫性皮肤病

4.1 自身免疫性大疱病

自身免疫性大疱病是一组以自身抗体在皮肤内沉积和水疱、大疱形成为特征的皮肤病,包括天疱疮、

表2 生物制剂治疗红皮病型银屑病相关临床研究

Tab. 2 Clinical researches on the treatment of erythrodermic psoriasis with biologics

药物名称	作用机制	疗程	疗效	参考文献
英夫利西单抗	抗TNF- α	12周	48%达到PASI 75	[28]
依那西普	抗TNF- α	12周	40%达到PASI 75	[28]
阿达木单抗	抗TNF- α	12周	50%达到PASI 75	[28]
依奇珠单抗	抗IL-17A	12周	均达到PASI 75	[24]
司库奇尤单抗	抗IL-17A	16周	70%达到PASI 75	[29]
古塞奇尤单抗	抗IL-23	16周	90.9%获得临床总体印象评分改善	[30]

PASI 75: 皮损面积和严重程度指数评分较基线下降75%

类天疱疮、疱疹性皮炎、获得性大疱性表皮松解症等。寻常型天疱疮是一种表皮内水疱性疾病，发病率仅为每年（0.1~0.5）例/10万人^[41]。本病以血清出现抗桥粒芯糖蛋白自身抗体为特征，临床表现为皮肤和黏膜出现松弛性水疱、疼痛性糜烂，患者可因水电解质紊乱、继发细菌或病毒感染而危及生命。利妥昔单抗（rituximab）是一种人源化抗 CD20 单克隆抗体，已广泛用于寻常型天疱疮的治疗。一项随机临床对照研究对比了糖皮质激素分别联合利妥昔单抗和吗替麦考酚酯治疗中重度寻常型天疱疮的疗效^[42]，结果显示，在 52 周时，利妥昔单抗组患者的完全缓解率显著高于吗替麦考酚酯组，且糖皮质激素的累积剂量更低。美国 FDA 已于 2015 年授予利妥昔单抗孤儿药资格认定，并于 2018 年批准该药用于中重度寻常型天疱疮的治疗。2020 年欧洲皮肤病和性病学会发布的天疱疮管理指南推荐将利妥昔单抗作为寻常型天疱疮的一线治疗方案^[43]。中国 2020 年发布的《寻常型天疱疮诊断和治疗专家建议》推荐糖皮质激素联合利妥昔单抗作为中重度寻常型天疱疮初始治疗选择之一，轻度寻常型天疱疮患者可将利妥昔单抗作为二线治疗方案^[44]。利妥昔单抗已在中国上市，但治疗寻常型天疱疮属于超适应证用药。

大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid, BP）是较为常见的自身免疫性表皮下大疱病，累积发病率约为 8.2 例/100 万人^[45]。本病的传统治疗方案包括糖皮质激素、四环素类抗生素和吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤等免疫抑制剂。对于传统治疗反应不佳或存在用药禁忌证的患者，利妥昔单抗、度普利尤单抗（dupilumab）和奥马珠单抗（omalizumab）等靶向治疗药物可作为新的治疗选择（表 3）。一项系统综述显示，122 例接受利妥昔单抗治疗的 BP 患者中，完全缓解率为 70.5%，23.8% 获得部分缓解^[46]。度普利尤单抗能靶向抑制 IL-4/IL-13 的信号转导，一项多中心病例系列研究纳入了 13 例接受度普利尤单抗治疗的 BP 患者，结果显示 12 例患者病情改善且对治疗效果满意^[47]。奥马珠单抗是一种靶向免疫球蛋白 E 的单克隆抗体，一项系统综述显示，在 53 例接受奥马珠单抗治疗的患者中，51 例既往对系统性糖皮质激素治疗反应不佳，奥马珠单抗治疗后 67.9% 的患者实现病变完全消退^[46]。2015 年欧洲皮肤病和性病学会发布的 BP 管理指南中推荐利妥昔单抗和奥马珠单抗作为 BP 的三线治疗药物^[48]。

表 3 生物制剂治疗大疱性类天疱疮相关临床研究

Tab. 3 Clinical researches on the treatment of bullous pemphigoid with biologics

药物名称	作用机制	样本量	疗效	参考文献
利妥昔单抗	抗 CD20	122 例	70.5% 获得完全缓解	[46]
度普利尤单抗	抗 IL-4/IL-13	13 例	12/13 病情改善且对疗效满意	[47]
奥马珠单抗	抗 IgE	53 例	67.9% 实现病变完全消退	[46]

4.2 慢性移植物抗宿主病

移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）是由于供体的免疫细胞将受者细胞识别为异物而引发的一种免疫性疾病，常见于接受异基因造血干细胞移植的患者。根据起病时间在移植后 100 日之前或之后可将 GVHD 分为急性与慢性两类，慢性 GVHD 临床表现多样，可出现硬皮病样或扁平苔藓样皮损、口腔黏膜糜烂，甲及毛发受累可出现甲营养不良、甲剥离、脱发等表现，此外，还可出现眼部、胃肠道、肝脏、肺等器官受累^[49]。糖皮质激素是慢性 GVHD 的一线治疗选择，但部分患者对糖皮质激素治疗反应不佳。

伊布替尼（ibrutinib）是一种 Bruton 酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制剂，一项纳入了 42 例既往系统治疗失败的慢性 GVHD 患者 II 期研究显示^[50]，伊布替尼治疗慢性 GVHD 的整体缓解率为 67%，约半数患者出现了多个受累器官的改善，为难治性慢性 GVHD 提供了新的治疗方案。2016 年伊布替尼在慢性 GVHD 治疗方面获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认定，并于 2017 年批准用于既往系统治疗失败的慢性 GVHD 成人患者。

Belumosudil 是一种口服的 Rho 相关含卷曲螺旋蛋白激酶-2（Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2, ROCK2）抑制剂，可通过下调信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）而减少 Th17 和滤泡辅助性 T 细胞，还可通过上调 STAT5 而增强调节性 T 细胞的功能^[51]。临床试验数据显示，既往治疗反应不佳的慢性 GVHD 患者接受 Belumosudil 治疗的整体有效率为 74%~77%，且耐受性良好，治疗相关不良事件与糖皮质激素等其他免疫抑制药物相似^[51]。美国 FDA 已批准 Belumosudil 用于既往至少两次系统治疗失败的 12 岁以上 GVHD 患者。

5 皮肤肿瘤

5.1 皮肤 T 细胞淋巴瘤

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 是原发于皮肤的一类非霍奇金淋巴瘤, 蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF) 和 Sézary 综合征是 CTCL 的经典亚型。MF 是皮肤科的一类罕见病, 据美国及欧洲的流行病学数据显示, MF 的发病率为 (0.4~1.0)/10 万人, 诊断时的中位年龄为 55~60 岁^[52-54], 基于中国患者的回顾性研究显示, 中国 MF 患者诊断时的中位年龄较低, 为 39~45 岁^[55-57]。本病早期进展缓慢, 临床表现与湿疹、银屑病、玫瑰糠疹等炎症性疾病类似, 早期鉴别诊断困难, 国内学者利用蛋白质组学对早期 MF 的诊断标志物进行了筛选, 研究发现早期 MF 中 DYNC1I2、CD14、COL18A1 的表达水平上调, CRABP2 的表达降低, 上述分子有望成为 MF 的早期诊断标志物^[58]。晚期 MF 病情呈侵袭性进展, 可出现皮肤外受累, 治疗困难, 预后差。随着对 CTCL 发病机制相关研究的不断深入, 新的治疗药物不断涌现。

5.1.1 局部用药

氮芥是一种烷化剂, 通过抑制肿瘤细胞增殖和干扰角质形成细胞、朗格汉斯细胞及 T 细胞之间的相互作用而达到治疗效果。氮芥凝胶在美国和欧洲已上市, 获准用于既往接受过其他皮肤定向治疗的早期 MF 患者^[59]。

5.1.2 系统治疗

5.1.2.1 维 A 酸类药物 其可调节肿瘤细胞的分化, 诱导肿瘤细胞凋亡。在一项针对难治性早期 CTCL 患者的临床试验中, 口服贝沙罗汀每日 300 mg/m² 的整体缓解率为 54%^[60], 美国 FDA 批准贝沙罗汀用于既往对至少一种系统性治疗反应不佳的 MF 患者。

5.1.2.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 通过抑制相关组蛋白去乙酰化酶亚型以增加组蛋白的乙酰化水平、引发染色质重塑, 进而导致肿瘤细胞周期停滞、诱导肿瘤细胞凋亡。伏立诺他和罗米地辛均属于 HDACi, 已被美国 FDA 批准用于复发难治性 CTCL 患者的治疗^[54]。西达本胺是中国自主研发的选择性 HDACi, 已于 2014 年在中国获批上市, 用于治疗既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T cell lymphoma, PTCL) 患

者。有病例报道显示对于多种系统治疗反应不佳的 MF 患者, 西达本胺可改善病情并提高生活质量^[61]。

5.1.2.3 维布妥昔单抗 是一种以 CD30 为靶点的抗体偶联药物, 在 MF 治疗方面被美国 FDA 授予孤儿药资格, 2021 年已被中国国家药品监督管理局批准用于治疗 CD30 阳性的既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤和 MF 成人患者。

5.1.2.4 莫格利珠单抗 是一种人源化 CCR4 单克隆抗体, 已被美国 FDA 和中国国家药品监督管理局批准用于已接受过至少一次系统治疗的复发性或难治性 MF 或 Sézary 综合征成年患者。

5.1.2.5 地尼白介素 是一种基因工程融合蛋白, 包含 IL-2 的全长序列与白喉毒素的细胞毒性和膜转运结构域, 可与 IL-2 受体 (CD25) 结合进而抑制细胞蛋白合成。地尼白介素已被美国 FDA 批准用于治疗持续性或复发性 CD25 阳性的 CTCL 患者^[54]。

5.1.2.6 免疫检查点抑制剂 已有临床研究报道了程序性细胞死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂在 CTCL 治疗中的应用并显示出一定的治疗效果。一项 I b 期临床试验显示, 13 例 MF 患者接受纳武利尤单抗 (nivolumab) 治疗后的客观缓解率为 15%^[62]。在一项纳入 24 例 MF 或 Sézary 综合征患者的 II 期临床试验中, 帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗后的客观缓解率为 38%, 其中 2 例患者获得完全缓解^[63]。另一项 I 期临床试验探究了纳武利尤单抗联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 抑制剂伊匹木单抗 (ipilimumab) 的治疗效果, 结果显示 11 例 CTCL/PTCL 患者的客观缓解率为 9%, 不优于纳武利尤单抗单药治疗^[64]。北京协和医院血液科与皮肤科首次报道了 3 例 PD-1 抑制剂联合西达本胺治疗复发难治性 Sézary 综合征的案例, 其中 2 例患者获得完全缓解或部分缓解, 显示出联合治疗对难治性 CTCL 的有效性^[65]。

此外, 抗 CD52 单抗, 抗 KIR3DL2 (CD158k) 单抗, PI3K- δ 、 γ 抑制剂等靶向药物也已开展针对 CTCL 患者的临床试验^[66-68], 展现出治疗潜力, 未来有望用于 CTCL 的治疗。

5.2 黑素瘤

黑素瘤是一种高度恶性的皮肤肿瘤, 本病在大多数亚洲国家较为罕见, 年发病率低于 1/10 万^[69]。本病易发生淋巴结转移和远处转移, 预后不良。对于手术无法完全切除病灶或转移风险较高的患者, 术后需进行

辅助治疗以提高生存率。目前已获批用于黑色素瘤辅助治疗的药物包括免疫调节剂、免疫检查点抑制剂及靶向治疗药物。

5.2.1 免疫调节剂

5.2.1.1 阿地白介素 是一种重组IL-2，能够促进T淋巴细胞的增殖与分化，增强机体的抗肿瘤反应。临床试验显示，接受大剂量阿地白介素治疗的270例转移性黑色素瘤患者的客观缓解率为16%^[70]。1998年美国FDA批准阿地白介素用于治疗转移性黑色素瘤。但大剂量IL-2治疗可能引起多种副作用，目前临床应用较少。

5.2.1.2 聚乙二醇干扰素 α -2b 是由聚乙二醇与重组干扰素 α -2b结合形成的长效干扰素。一项随机对照临床试验显示^[71]，与安慰剂相比，聚乙二醇干扰素 α -2b可显著延长III期黑色素瘤患者术后的无复发生存期。其已被美国FDA批准用于淋巴结转移的黑色素瘤患者的辅助治疗。

5.2.1.3 Talimogene laherparepvec Talimogene laherparepvec (T-VEC) 是一种经过基因修饰的1型单纯疱疹病毒，可以在肿瘤细胞内复制并表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)。T-VEC用于皮损局部治疗可引起直接溶瘤作用并诱导产生全身性免疫应答。一项III期临床试验纳入436例不可切除或转移性黑色素瘤患者，结果显示，病灶内T-VEC注射组的持续缓解率显著高于系统性GM-CSF治疗组^[72]。美国FDA已批准T-VEC用于晚期不可切除的黑色素瘤患者的局部治疗。此外，有研究显示T-VEC联合免疫检查点抑制剂伊匹木单抗可增强抗肿瘤疗效，且与单药治疗相比未显著增加不良反应^[73]。

5.2.2 免疫检查点抑制剂

目前已获批用于黑色素瘤辅助治疗的免疫检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂。一项随机对照研究对比了伊匹木单抗和安慰剂在III期皮肤黑色素瘤患者术后辅助治疗中的疗效，结果显示伊匹木单抗组5年总生存率为65.4%，安慰剂组为54.4%^[74]。2015年10月，美国FDA批准伊匹木单抗用于III期黑色素瘤术后的辅助治疗，目前该药在中国尚未上市。PD-1抑制剂纳武利尤单抗已获得美国FDA批准，用于淋巴结受累或转移性黑色素瘤患者完全切除术后的辅助治疗。临床研究结果显示，与伊匹木单抗相比，接受纳武利尤单抗辅助治疗的患者12个月的无复发生存率更高，且不良反应发生率更

低^[75]。一项大型III期临床试验数据显示，帕博利珠单抗辅助治疗1年可显著改善患者的无复发生存期和远处无转移生存期^[76]。帕博利珠单抗已被美国FDA批准用于III期黑色素瘤切除术后的辅助治疗，该药已在中国上市，获批用于黑色素瘤的二线治疗。2018年12月，首个中国独立研发、具有完全自主知识产权的PD-1抑制剂特瑞普利单抗通过优先审评审批程序上市，批准用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。

5.2.3 靶向治疗

RAF-MEK-ERK信号通路的激活在肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移等过程中发挥着重要作用，40%~60%的转移性黑色素瘤患者存在*BRAF*基因突变，较为常见的*BRAF*突变类型为V600E和V600K^[77]。*BRAF*抑制剂和MEK抑制剂均已用于*BRAF*突变型黑色素瘤的辅助治疗。已被美国FDA批准用于黑色素瘤单药辅助治疗的*BRAF*抑制剂包括维莫非尼、达拉非尼；MEK抑制剂包括曲美替尼和考比替尼。此外，联合使用*BRAF*抑制剂和MEK抑制剂可增强疗效，研究显示达拉非尼联合曲美替尼、*BRAF*抑制剂康奈替尼联合MEK抑制剂比美替尼的疗效均优于*BRAF*抑制剂单药治疗^[78-79]。达拉非尼联合曲美替尼已在中国获批用于*BRAF* V600突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤及III期黑色素瘤术后辅助治疗。康奈替尼联合比美替尼已被美国FDA批准用于治疗*BRAF* V600E或*BRAF* V600K突变型不可切除或转移性黑色素瘤患者。

5.3 梅克尔细胞癌

梅克尔细胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 是一种罕见的侵袭性皮肤恶性肿瘤，监测、流行病学和最终结果 (surveillance epidemiology and end results, SEER) 数据库的数据显示，2013年美国的MCC年发病率约为0.7/10万^[80]。本病好发于老年人，临床表现为单发或多发的皮下结节，通常不发生破溃，局部淋巴结转移常见，也可出现远处转移。

手术切除是早期病变的首选治疗手段，转移性MCC则需要系统化疗或免疫治疗。阿维单抗 (avelumab) 是一种抗PD-L1单克隆抗体，临床试验数据显示，116例接受阿维单抗治疗的转移性MCC患者中整体有效率为39.7%，30.2%患者获得6个月以上的持续缓解，且阿维单抗耐受性良好，18.1%的患者出现3级或4级治疗相关不良事件^[81]。美国FDA和欧洲药品管理局均已批准阿维单抗用于12岁

以上转移性 MCC 患者的治疗。帕博利珠单抗同样对晚期 MCC 有效。在一项多中心 II 期临床试验中^[82]，50 例不可切除性 MCC 患者接受帕博利珠单抗治疗，随访结果显示整体有效率为 58%，3 年无进展生存率为 39.1%。美国 FDA 已批准该药用于治疗复发性、局部晚期或转移性 MCC 患者。

5.4 隆突性皮肤纤维肉瘤

隆突性皮肤纤维肉瘤 (dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP) 是一种罕见的局部侵袭性皮肤软组织肉瘤，流行病学数据显示，美国每年的 DFSP 总体发病率为 4.1/100 万^[83]。本病好发于躯干和四肢近端，通常表现为隆起性肿物，逐渐增大，呈结节状凸起，局部切除不完全易导致复发。约 90% 的 DFSP 存在特征性的 t(17; 22) 染色体易位，该异位导致 *PDGFB-COL1A1* 融合基因形成，引起血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFRB) 组成性激活^[84]，以该通路为靶点的治疗药物为 DFSP 的治疗提供了新的选择。

PDGFRB 属于酪氨酸激酶，伊马替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 可以靶向抑制 PDGFR。一篇系统评价纳入了 9 项研究，统计了 152 例接受伊马替尼治疗的 DFSP 患者，结果显示完全缓解率为 5.2%，55.2% 的患者达到部分缓解^[85]。伊马替尼在 DFSP 治疗方面已获得美国 FDA 孤儿药资格认定，并在美国和欧洲批准用于治疗成人不可切除的复发性或/或转移性 DFSP。

6 代谢性疾病

卟啉病是由于血红素生物合成途径中的酶活性缺乏，引起卟啉或其前体浓度异常升高，并在组织中蓄积，造成细胞损伤而引起的一类疾病^[7]。红细胞生成性原卟啉病 (erythropoietic protoporphyria, EPP) 属于皮肤光敏型卟啉病，由亚铁螯合酶缺乏进而使原卟啉在红细胞和血浆中聚集所致，临床表现为日晒后出现皮肤烧灼感、疼痛和非发疱性光敏反应^[86]。本病的传统治疗以避光、避免诱因为主，缺乏有效的治疗手段。阿法诺肽 (afamelanotide) 是 α 促黑素细胞激素类似物，通过增加黑色素生成并减少自由基和细胞因子形成而增加 EPP 患者对日光的耐受性。临床研究显示，与安慰剂组相比，每 2 个月皮下植入阿法诺肽 16 mg 可显著延长 EPP 患者的无痛性光暴露时间并改善生活质量^[87]。阿法诺肽已被欧洲药品管理局和美国 FDA 批

准用于成人 EPP 患者的治疗，中国尚未上市。

7 感染性疾病

利什曼病是由利什曼原虫引起的人畜共患病，利什曼原虫可侵犯皮肤、黏膜和内脏，引起皮肤利什曼病、黏膜利什曼病和内脏利什曼病。皮肤和黏膜受累表现为红斑、结节、溃疡，可造成损容性破坏。传统的治疗药物包括葡萄糖酸锑钠、两性霉素 B 等^[88]，但存在毒副反应大、耐药等问题。两性霉素 B 脂质体已获得美国 FDA 的孤儿药认定，用于内脏利什曼病的治疗，具有疗效好、毒副反应小的优点，世界卫生组织推荐两性霉素 B 脂质体作为南美、地中海盆地、中东、中亚等地区治疗内脏利什曼病的一线治疗药物^[89]。国内已有两性霉素 B 脂质体可供使用，但治疗利什曼病属于超适应证用药。米替福新是一种烷基磷酸胆碱类药物，可口服给药，其不良反应以消化道症状为主，肝、肾毒性少见，安全性较好^[90]。已被美国 FDA 批准用于治疗 12 岁以上患者的内脏利什曼病、皮肤利什曼病和黏膜利什曼病。目前米替福新在中国未获批上市。

8 展望

随着国家对罕见病诊疗及罕见病用药的日益关注，国家多部门出台相关政策鼓励罕见病药物的创新研发、加速罕见病药物的审批流程，如国家药品监督管理局发布了《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》，鼓励研发者结合罕见病的特点通过科学的方法“精简”研究设计，有利于研发效率的提高。皮肤罕见病的治疗手段同样不断发展更新，如基因疗法 EB-101 治疗隐性营养不良性大疱性表皮松解症已被美国 FDA 和欧洲药品管理局授予孤儿药资格并进入 III 期临床试验阶段^[91]，为遗传性大疱性表皮松解症患者带来治疗希望。本文篇幅有限，尚不能涵盖所有皮肤罕见病相关孤儿药。随着中国罕见病诊疗与保障体系的不断完善和孤儿药研发工作的持续推进，社会各界对罕见病群体的关注度日益提高，相信皮肤罕见病的基础研究、药物研发、临床诊疗等各个领域将蓬勃发展，未来会有更多孤儿药惠及皮肤罕见病患者，切实解决罕见病患者的用药需要。

作者贡献：张姍负责文章撰写；吴超、刘兆睿、高祎

濛对部分章节内容进行修订;刘洁负责设计文章选题和内容框架,对文章内容进行审阅修改;晋红中负责文章审阅及修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Karas L, Lu CY, Agrawal PB, et al. The impact of the Orphan Drug Act on Food and Drug Administration-approved therapies for rare skin diseases and skin-related cancers [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81 (3): 867-877.
- [2] Gong S, Wang Y, Pan X, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 20.
- [3] 马端, 李定国, 张学, 等. 中国罕见病防治的机遇与挑战 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6 (2): 81-82.
- [4] 王雪, 赵聪, 许淑红, 等. 我国罕见病用药可及性现状分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (8): 1026-1032.
- [5] 刘鑫, 唐彦, 左玮, 等. 国外孤儿药综合评价概述及启示 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18 (6): 85-88.
- [6] 张学军. 罕见性遗传性皮肤病的研究现状及展望 [J]. *皮肤科学通报*, 2020, 37 (1): 1-5.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 罕见病诊疗指南 (2019年版) [EB/OL]. (2019-02-27) [2022-12-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml>.
- [8] Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update [J]. *Allergy*, 2022, 77 (7): 1961-1990.
- [9] Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148 (1): 164-172. e9.
- [10] Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of berotralstat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: results of apeX-2 through 48 weeks (Part 2) [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (6): 2305-2314. e4.
- [11] Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (20): 2108-2121.
- [12] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9869): 817-824.
- [13] Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, et al. Sirolimus gel treatment vs placebo for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154 (7): 781-788.
- [14] Phan K, Charlton O, Smith SD. Global prevalence of hidradenitis suppurativa and geographical variation—systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Dermatol*, 2020, 4 (1): 1-6.
- [15] Wang ZS, Li J, Ju Q, et al. Prevalence of acne inversa (Hidradenitis Suppurativa) in China: a nationwide cross-sectional epidemiological study [J]. *Int J Dermatol Venereol*, 2022, 5 (1): 1-7.
- [16] Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 Trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (5): 422-434.
- [17] Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: current and emerging treatments [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82 (5): 1061-1082.
- [18] Blok JL, Li K, Brodmerkel C, et al. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174 (4): 839-846.
- [19] Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: results of an open-label trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82 (6): 1524-1526.
- [20] Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (7): 620-628.
- [21] Zhu T, Jin H, Shu D, et al. Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis [J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28 (2): 217-224.
- [22] Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (26): 2431-2440.
- [23] Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study [J]. *J Dermatol*, 2016, 43 (9): 1011-1017.

- [24] Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29 (6): 1148-1155.
- [25] Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62 (4): 655-662.
- [26] Ye F, Gui X, Wu C, et al. Severity evaluation and prognostic factors in erythrodermic psoriasis [J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28 (6): 851-853.
- [27] Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: a systematic review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83 (1): 151-158.
- [28] Viguier M, Pagès C, Aubin F, et al. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167 (2): 417-423.
- [29] Weng HJ, Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of secukinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178 (6): 1439-1440.
- [30] Sano S, Kubo H, Morishima H, et al. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study [J]. *J Dermatol*, 2018, 45 (5): 529-539.
- [31] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂治疗指南 (2021) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54 (12): 1033-1047.
- [32] 高祎濛, 晋红中. 青斑样血管病发病机制 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14 (5): 479-484.
- [33] Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: a systematic review [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154 (2): 193-202.
- [34] Gao Y, Jin H. Real-world data on pain management and effectiveness of anti-tumour necrosis factor agents in refractory livedoid vasculopathy [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (1): e46-e48.
- [35] Gao Y, Jin H. Rivaroxaban for treatment of livedoid vasculopathy: a systematic review [J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34 (5): e15051.
- [36] Gao Y, Jin H. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for treating refractory livedoid vasculopathy: a systematic review [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221097331.
- [37] Huang XW, Zheng HX, Wang ML, et al. Adalimumab in treating refractory livedoid vasculopathy [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10 (4): 549.
- [38] Gao Y, Jin H. Efficacy of an anti-TNF-alpha agent in refractory livedoid vasculopathy: a retrospective analysis [J]. *J Dermatol Treat*, 2022, 33 (1): 178-183.
- [39] Dong L, Li Q, Yu Y, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of refractory livedoid vasculopathy: case report and literature review [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35 (9): e15666.
- [40] Gao Y, Jin H. Plasminogen activator inhibitor-1: a potential etiological role in livedoid vasculopathy [J]. *Int Wound J*, 2020, 17 (6): 1902-1908.
- [41] Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011, 9 (10): 844-857.
- [42] Werth VP, 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.
- [43] Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34 (9): 1900-1913.
- [44] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会. 寻常型天疱疮诊断和治疗专家建议 (2020) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53 (1): 1-7.
- [45] Persson MSM, Begum N, Grainge MJ, et al. The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186 (3): 414-425.
- [46] Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 928621.
- [47] Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83 (1): 46-52.
- [48] Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (4): 867-877.
- [49] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National

- Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease; I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3): 389-401. e1.
- [50] Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy [J]. *Blood*, 2017, 130 (21): 2243-2250.
- [51] Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study [J]. *Blood*, 2021, 138 (22): 2278-2289.
- [52] Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases [J]. *Blood*, 2009, 113 (21): 5064-5073.
- [53] Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, et al. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (4): 752-759.
- [54] Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U. K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018 [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180 (3): 496-526.
- [55] Liu J, Yu X, Liu Y, et al. Relative frequency and survival of primary cutaneous lymphomas: a retrospective analysis of 98 patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (4): 645-650.
- [56] 秦国敬, 张福仁, 卢宪梅, 等. 115例蕈样肉芽肿临床病理分析 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015, 31 (11): 673-678.
- [57] Luo Y, Liu Z, Liu J, et al. Mycosis fungoides and variants of mycosis fungoides: a retrospective study of 93 patients in a Chinese population at a single center [J]. *Ann Dermatol*, 2020, 32 (1): 14-20.
- [58] Leng L, Liu Z, Ma J, et al. Proteomic identification of new diagnostic biomarkers of early-stage cutaneous mycosis fungoides [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42 (6): 558-562.
- [59] Garcia-Saleem TJ, Stonesifer CJ, Khaleel AE, et al. Management of mycosis fungoides with topical chlormethine/mechlorethamine gel: a Columbia University Cutaneous Lymphoma Center Experience [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101 (9): adv00544.
- [60] Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Arch Dermatol*, 2001, 137 (5): 581-593.
- [61] Che Y, Ding X, Song J, et al. Effective remission of chidamide on treatment of advanced mycosis fungoides: an unusual case report [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32 (4): e12944.
- [62] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase I b study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (23): 2698-2704.
- [63] Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 20-28.
- [64] Ansell S, Gutierrez ME, Shipp MA, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039) [J]. *Blood*, 2016, 128 (22): 183.
- [65] Chen C, Liu Z, Liu J, et al. Case report: outcome and adverse events of anti-PD-1 antibody plus chidamide for relapsed/refractory Sézary syndrome: case series and a literature review [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 842123.
- [66] Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome [J]. *Blood*, 2003, 101 (11): 4267-4272.
- [67] Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (8): 1160-1170.
- [68] Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al. Activity of the PI3K- δ , γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131 (8): 888-898.
- [69] Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040 [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158 (5): 495-503.
- [70] Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (7): 2105-2116.
- [71] Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 117-126.

- [72] Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (25): 2780-2788.
- [73] Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (17): 1658-1667.
- [74] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1845-1855.
- [75] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1824-1835.
- [76] Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (5): 643-654.
- [77] Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (10): 1239-1246.
- [78] Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (7): 1631-1639.
- [79] Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 126: 33-44.
- [80] Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: current US incidence and projected increases based on changing demographics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78 (3): 457-463. e2.
- [81] D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (7): e002646.
- [82] Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (4): e002478.
- [83] Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, et al. Incidence and survival of primary dermatofibrosarcoma protuberans in the United States [J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42 Suppl 1: S24-S31.
- [84] Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2013, 30 (1): 13-28.
- [85] Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, et al. Imatinib treatment for locally advanced or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans: a systematic review [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155 (3): 361-369.
- [86] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国卟啉病诊治专家共识(2020年) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (14): 1051-1056.
- [87] Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 48-59.
- [88] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35 (9): 513-518.
- [89] 卞隍晨, 刘笑芬. 两性霉素 B 脂质体作为一线治疗药物: 巴西内脏利什曼病 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18 (4): 364.
- [90] 袁传杰, 杨雪, 朱渝. 内脏利什曼病临床药物治疗研究现状 [J/OL]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2022, 18 (4): 387-392.
- [91] So JY, Nazaroff J, Iwummadu CV, et al. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17 (1): 377.

(收稿: 2023-01-29 录用: 2023-02-18)

(本文编辑: 顾呈英)