

副肿瘤性天疱疮临床和发病机理研究的进展

王京, 朱学骏

(北京大学第一医院皮肤科, 北京 100034)

摘要: 副肿瘤性天疱疮 (PNP) 是由 ANHALT 等于 1990 年命名的一种自身免疫性皮肤黏膜疾病, 以伴发肿瘤及血清中存在能识别表皮蛋白独特成分的 IgG 自身抗体为特点。本文就笔者所在单位近年诊治的 12 例病人的临床特点进行总结, 综述了本病发病机理研究的几种主要学说的特点和缺陷, 总结了为探索自身抗体产生的机制而进行的深入细致的研究及其主要发现。对 PNP 伴发的 Castleman 瘤 B 细胞克隆的免疫遗传学研究表明, 肿瘤 B 细胞具有产生抗体的能力和结构基础, 进一步总结出 Castleman 瘤能直接产生自身抗体是致病的关键。这一发现对 PNP 的治疗有重大指导价值, 这种理论可以引申用于体液免疫介导的自身免疫疾病的研究和治疗。

关键词: 皮肤病学; 发病机理; 副肿瘤性天疱疮; 肿瘤; 自身抗体

中图分类号: R758.66 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-2850(2008)06-0321-7

The clinical characteristics and new development on pathogenesis of autoimmune paraneoplastic pemphigus

WANG Jing, ZHU Xuejun

(Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing 100034)

Abstract: Paraneoplastic pemphigus (PNP) is an autoimmune mucocutaneous disease firstly reported by Anhalt, et al in 1990. The disease is characterized by distinctive clinical symptoms and signs such as severe, painful mucosal erosions, polymorphous skin lesions, histopathology hallmarks and immunological findings. The clinical findings of 12 PNP cases diagnosed in our department in recent 5 years were analyzed. The hypothesis for the pathogenesis of this disease was reviewed. The relationship between the existence of Castleman's disease and the autoimmune reaction to the skin is the main challenge of the study. The study of the B cell clones in Castleman's tumors found that the tumor B cells had the ability to produce antibody. The tumor could secrete autoantibody is the key point of the pathogenesis for the autoimmune reaction of the disease. The new findings were used in the management of the PNP patients and methods can be used in the pathogenesis study for other autoimmune diseases.

Key words: dermatology; pathogenesis; paraneoplastic pemphigus; tumor; autoantibody

0 引言

副肿瘤性天疱疮 (paraneoplastic pemphigus, PNP) 是由 ANHALT 等^[1~2]于 1990 年命名的一种自身免疫性皮肤黏膜疾病, 以伴发肿瘤及血清中存在能识别表皮蛋白独特成分的 IgG 自身抗体为特点。笔者所在单位自 1999 年诊断了我国首例 PNP 后^[3], 至今已收治了 12 例, 本文先就已收治的 PNP 病例结合文献对其临床特点作一介绍, 然后重点探讨其发病机理。

1 PNP 的临床特点

收治的 12 例 PNP 病例基本情况如表 1 所示。

基金项目: 国家自然科学基金 (30371292); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20030001021)

作者简介: 王京 (1964-), 男, 主任医师, 主要研究方向: 自身免疫性大疱病

通信联系人: 朱学骏, 教授, 主要研究方向: 自身免疫性大疱病, E-mail: zhuxj@public.bta.net.cn

表 1 12 例 PNP 患者的基本情况
Tab.1 The clinical data for the 12 PNP patients

患者	性别	年龄	病程/月	黏膜损害			皮肤损害	呼吸系统受累
				口腔	眼	肛门生殖器		
1	M	39	4	+	+	+	扁平苔藓样	-
2	M	17	6	+	+	+	多形红斑样	+
3	M	30	5	+	+	-	天疱疮样	+
4	F	35	4	+	-	-	无	+
5	F	27	7	+	+	+	天疱疮样	-
6	F	48	1	+	-	-	天疱疮样	-
7	M	29	4	+	+	+	扁平苔藓样	+
8	F	22	9	+	+	+	S-J 综合征	+
9	F	48	9	+	+	-	扁平苔藓样	+
10	F	41	8	+	-	+	扁平苔藓样	+
11	F	57	36	+	+	-	扁平苔藓样	+
12	F	27	2	+	+	+	多形红斑样	-

副肿瘤性天疱疮的临床特点有以下几方面：

1) 好发于中青年，男女均可罹及。

2) 广泛、严重的口腔黏膜糜烂或溃疡是 PNP 首先出现的症状，见于所有病例。糜烂及溃疡可发生于口唇、口腔及咽喉部的黏膜，自觉疼痛明显，分泌物增多。由于疼痛，患者不能正常进食，导致体重下降，机体一般状况变差。患者的眼结合膜、阴部黏膜可同时发生糜烂和溃疡。本组中 9 例眼结合膜受损，7 例外阴黏膜受累。

3) 呈多形性的皮肤损害：以天疱疮样水疱及大疱、扁平苔藓样和多形红斑样皮疹最为常见。手掌和足跖可有特征性紫红色或褐色红斑性或大疱性损害。皮疹初为局限性，以后可泛发全身。本组 12 例中，有 1 例未见皮肤损害，1 例皮肤仅限于手掌，皮损泛发全身的有 9 例。

4) 皮肤组织病理学特点：表皮可见棘细胞松解，常见基底细胞层上松解，出现表皮内疱。可见散在坏死的角质形成细胞。基底细胞液化变性及其真皮浅层较多致密淋巴细胞浸润构成的界面皮炎。一般少见嗜酸性粒细胞。真皮浅层见血管扩张充血，可见红细胞外渗。视所取皮损的特点，具体病例的组织病理可有所不同^[4]。

5) 免疫学特点：皮肤黏膜的直接免疫荧光检查 (DIF) 可见到 IgG、C3 在表皮细胞间沉积。以大鼠膀胱为底物行间接免疫荧光检查 (IIF)，所有患者皆呈现鼠膀胱上皮棘细胞间荧光，表明患者血清中有 IgG 抗体存在。IIF 也可用其它鳞状上皮和移行上皮的切片为底物 (如猴舌或食管)。以表皮蛋白提取物为底物，行免疫印迹实验或行免疫共沉淀，患者血清可识别多种表皮棘细胞间连接蛋白，主要是斑素蛋白 (plakin) 系列。最常见的是 envoplakin (壳斑蛋白，分子量 210 kDa)，periplakin (周斑蛋白，190 kDa)，其次为 desmoplakin I (桥粒斑蛋白 I，250 kDa) 和 desmoplakin II (桥粒斑蛋白 II，210 kDa)，有的患者还可识别 BPAG1 (大疱性类天疱疮抗原，1 230 kDa)，plectin (300 kDa)，还有一种分子量为 170 kDa 的不明蛋白分子^[2,4~10]。

6) 其它实验室检查：患者血沉大多加快，少数患者可抗核抗体阳性，类风湿因子阳性。免疫球蛋白增高和蛋白电泳异常。

7) 伴发肿瘤：本病伴发的大多属于淋巴细胞增生性肿瘤，可以是良性的，也可以是恶性的。ANHALT^[11]认为伴发的肿瘤主要有非何杰金氏淋巴瘤 (47%)、慢性淋巴细胞性白血病 (27%)、Castleman 瘤 (10%) 和胸腺瘤 (10%) 等。其他伴发的肿瘤有炎性纤维肉瘤等。收治的 12 例 PNP 病例中，Castlman 瘤有 9 例 (75%)。国内文献共报告了 14 例^[3,12~17]，也以 Castleman 瘤为主。可以认

为在我国与 PNP 伴发的肿瘤主要是 Castleman 瘤。

本组 PNP 伴发的 9 例 Castleman 瘤及 1 例胸腺瘤、1 例滤泡树突状细胞肉瘤的明显特点是：肿瘤切除前，对皮质类固醇和免疫抑制剂等治疗方案反应较差；而肿瘤切除后，辅以中等剂量泼尼松治疗皮肤损害即迅速好转，黏膜损伤经过一段时间也逐渐恢复。

8) PNP 的另一特点是患者常伴发呼吸道的疾患。部分患者伴发阻塞性支气管炎，可引起呼吸衰竭和死亡，并成为本病的主要死亡原因。CT 检查常见双肺多发支气管扩张，有弥漫性空气潴留征象。通气功能检查可有气道阻塞表现，也可有血氧饱和度降低和二氧化碳分压增高^[18~20]的表现。手术切除肿瘤后，虽然皮疹可以改善，但部分患者呼吸困难会在短期内突然进行性加重。

9) 预后：副肿瘤性天疱疮是一个重症的皮肤病，病死率很高。2004 年 NIKOLSKAIA 等^[21]总结了伴发 Castleman 瘤的 28 例，其中 22 例死亡。本组报告的 12 例中，至今仅 2 例死亡（还有 1 例失访），病死率明显低于国外 ANHALT 等^[11,21]的报告。改善预后的关键是早期诊断和早期将肿瘤予以手术切除。

表 2 收治的 12 例 PNP 伴发的肿瘤
Tab. 2 The tumors associated with 12 PNP patients

病例	性别/年龄	肿瘤性质	部位	手术日期	大小/cm	转归
1	男/39	Castleman 瘤	后腹膜	1999-09-01	7.0×5.0×6.0	已痊愈
2	男/17	Castleman 瘤	后腹膜	1999-08-02	8.0×5.0×5.0	失访
3	男/30	Castleman 瘤	后腹膜	2000-10-17	12.0×6.0×6.0	好转后，复发
4	女/35	Castleman 瘤	纵膈	2000-11-03	5.0×5.0×3.0	好转
5	女/27	Castleman 瘤	纵膈	2001-09-21	9.0×6.0×3.0	好转
6	女/48	淋巴瘤				皮疹消退
7	男/29	Castleman 瘤	后腹膜	2001-09-20	8.0×6.0×6.0	好转
8	女/22	Castleman 瘤	后腹膜	2002-12-02	8.0×6.0×6.0	明显好转
9	女/48	Castleman 瘤	后腹膜	2003-07-22	4.0×3.0×3.0	拒治疗，死亡
10	女/41	Castleman 瘤	后腹膜	2003-10-28	8.0×6.0×4.0	皮疹消退
11	女/57	胸腺瘤	前纵膈	2003-12-29	7.0×4.5×4.0	死亡
12	女/27	滤泡树突状细胞肉瘤	后腹膜	2004-03-24	8.0×3.5×4.5	开始好转

2 PNP 发病机理的假设

副肿瘤性天疱疮是一个自身免疫性黏膜皮肤性疾病，其发病机制与其他自身免疫性疾病一样尚不明确。PNP 的一个主要特点是与肿瘤伴发，因此肿瘤在皮肤黏膜损害发生中所起的作用成为关注的焦点，有以下几种假设：

交叉反应学说：认为患者体内产生抗肿瘤抗原的抗体，该抗体与皮肤中的抗原交叉反应而致病。该理论源于发生在某些器官或系统的自身免疫性疾病与肿瘤相关的推论。如卵巢肿瘤产生神经外胚层蛋白，进而刺激机体产生能与正常状况下存在于小脑浦肯野细胞（Purkinje's cell）的神经外胚层蛋白发生自身免疫反应的抗体，导致共济失调。该理论认为，PNP 患者某些肿瘤组织会不正常的表达桥粒及类似桥粒的蛋白，如 ASHINOFF 等^[22~23]认为，肿瘤能表达斑素（plakin）家族蛋白，尤其是桥斑蛋白（desmoplakin）。机体所产生抗肿瘤抗原的抗体或者 T 淋巴细胞可与皮肤中桥粒或半桥粒蛋白成分发生交叉反应而导致皮肤黏膜损伤^[2,23]。该理论无法解释抗体是如何进入细胞，并与这些细胞内蛋

白发生作用的,也不能解释无法产生桥粒和桥斑蛋白的肿瘤是如何产生相应的免疫交叉反应。

细胞免疫学说:观察表明 PNP 患者的典型皮疹之一是扁平苔藓和多形红斑样皮损,这些苔藓样皮疹的病理学基础是真皮上部单一核细胞呈苔藓样浸润,表皮基底细胞液化变性,单个角质形成细胞坏死,提示细胞介导的免疫反应参与 PNP 病理生理过程,包括细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)、自然杀伤性细胞 (NK) 和巨噬细胞的活化和作用。学者认为这种细胞毒反应可由抗肿瘤免疫应答所启动,CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞及 NK 细胞共同参与,通过直接细胞毒反应和抗体依赖细胞毒作用 (ADCC) 介导靶细胞损伤。PNP 中表皮细胞凋亡与亲表皮 CTL 浸润有关。活化 CTL 可产生 IFN- γ 、TNF- α ,其中 IFN- γ 可刺激培养角质形成细胞中的 Fas 基因表达,所表达的 Fas 蛋白可直接介导细胞凋亡,而 TNF- α 则与多种细胞凋亡有关^[11,24~25]。

表位扩散学说:表位扩散是初次免疫应答或炎性过程导致组织损伤,使一些“隐蔽”抗原暴露于免疫系统,从而激发继发性免疫应答^[11]。例如桥粒芯蛋白 (desmoglein) 1 和 3 这种跨膜蛋白作为 PNP 中的靶抗原之一,与肿瘤诱发的抗体发生交叉反应可导致细胞膜损伤,使细胞内的斑素暴露而引发机体对该蛋白的新一轮免疫反应。又如扁平苔藓样改变,被认为是肿瘤激发了细胞免疫引起表皮真皮间界面的改变,使某些隐蔽的基底膜抗原分子表位暴露,被 T 淋巴细胞识别,在 T 细胞介导下, B 淋巴细胞活化并产生自身抗体,进一步的表位扩散,又造成针对所有 PNP 抗原的免疫反应。这种表位扩散介导细胞免疫向体液免疫过渡,通过共同作用造成组织损伤^[26]。

细胞因子学说:研究发现部分 Castleman 瘤患者 IL-6 水平明显增高。而且 IL-6 显著升高患者呈渐进性的临床过程,切除肿瘤后,自身免疫及炎性反应恢复正常的过程与 IL-6 浓度变化平行。细胞遗传学研究发现, Castleman 瘤的发生与 7、14 号染色体互换有关,而 IL-6 基因位恰于 7p21~22,免疫球蛋白重链增强子位于 14 号染色体上,因此认为使 IL-6 升高,进而刺激 B 淋巴细胞分化增殖及产生免疫球蛋白^[27~31]。另一个参与 PNP 免疫反应的细胞因子是 IFN- α ,有人报告以 IFN- α 治疗肿瘤,全身皮肤黏膜发生皮疹,并确诊为 PNP,因而推测 IFN- α 可能与 PNP 发病有关^[32]。作用机理可能为 IFN- α 介导抗体产生,另一可能为 IFN- α 改变了针对肿瘤的免疫应答,与皮肤发生交叉反应。但是目前都还没有足够的实验证据来支持上述理论。

3 PNP 伴发 Castleman 瘤产生的自身抗体是致病的关键

3.1 PNP 伴发的 Castleman 瘤能产生抗体,因而是致病的关键

为探索自身抗体产生的机制并研究 Castleman 瘤在本病发病中的可能作用,对 7 例合并 Castleman 瘤的副肿瘤性天疱疮患者进行了深入细致的研究,评价了其中的 6 例肿瘤切除后皮肤黏膜损害变化,4 例以间接免疫荧光试验检测自身抗体的滴度变化。对第 7 例患者切除的肿瘤细胞进行培养并检测其分泌的自身抗体。用 RT-PCR、DNA 测序和原位杂交的方法对所有病人肿瘤 B 淋巴细胞免疫球蛋白重链可变区 CDR3 基因片段的序列特性和表达进行了研究,结果发现患者的皮疹在切除肿瘤后 6~11 周逐渐消退,黏膜损害也在此期间有了明显改善。肿瘤切除后,每隔 1~2 周用间接免疫荧光试验,检测患者自身抗体滴度变化,表明患者体内的自身抗体滴度逐渐降低并消失,而且其衰减的速度基本和 IgG 抗体在体内的半衰期是一致的。经免疫遗传学研究,证明所有 7 名伴有 Castleman 瘤的副肿瘤性天疱疮病人存在克隆性重排,发现所有 7 例病人肿瘤中的 B 细胞均表达 2 种近似的免疫球蛋白重链第 3 互补决定区 (CDR3) 基因片段,其 CDR3 序列的差别仅在 2~3 个碱基。也就是说该肿瘤的免疫球蛋白基因的主要抗原识别位点是基本一致的。培养的肿瘤细胞表面表达 B 淋巴细胞的标志。另外,通过对细胞培养上清的免疫学分析发现第 7 例病人的肿瘤细胞能分泌与血清特异性相同的自身抗体。因此明确得出 Castleman 瘤具有分泌自身抗体的功能,其分泌的抗体与表皮细胞间的连接蛋白反应,是副肿瘤性天疱疮发病的基本原因^[33~34]。

3.2 对 Castleman 瘤 B 细胞克隆的免疫遗传学研究进一步表明其具有产生抗体的能力

为了进一步探索自身免疫性 B 细胞克隆的特点,最近对 4 例合并 Castleman 瘤和 1 例合并胸腺瘤的 PNP 患者的 B 细胞进行了免疫球蛋白重链可变区和轻链可变区基因全长克隆和突变特点分析,同时利用免疫组化和流式细胞仪对培养的肿瘤细胞作了近替补的研究,对表型及表面标志进行分析。结果表明 Castleman 瘤 B 细胞是寡克隆或多克隆的聚集,肿瘤 B 细胞是由成熟或接近成熟的 B 细胞组成的,分泌抗体的细胞经历了免疫球蛋白基因重排和类别转换,具有分泌 IgG 的基因结构基础,对于重链和轻链基因的超突变分析表明,大量超突变主要发生在与抗原接触的 CDR 超变区,是抗原刺激的结果。不同病人的肿瘤 B 细胞轻链免疫球蛋白基因基本来源于同一个胚系基因片段,重链也以部分胚系基因片段为主要组成,具有突出的结构同源性。对肿瘤 B 细胞培养上清的进一步鉴定表明,不但 Castleman 瘤 B 细胞可以产生自身抗体,具有少数 B 细胞的胸腺瘤也可产生抗体,从而进一步证明肿瘤产生抗体可能是一种较广泛存在的现象。肿瘤中的 B 细胞克隆在某种因素刺激下增生并产生抗体是 PNP 发病的主要机制。

3.3 与 PNP 伴发的 Castleman 瘤能产生自身抗体的这一发现的意义

1) 证明伴发的 Castleman 瘤能直接产生自身抗体并引起自身免疫疾病这一机理,对 PNP 的治疗有重大指导价值。由于肿瘤能产生致病性的自身抗体,因而应对本病加强认识,通过早期识别本病的特点、CT 等检查发现潜在的致病性肿瘤,尽早彻底切除。早期切除肿瘤是预防本病发展和发生致命并发症的关键,也是治疗本病的唯一途径。

2) 由于肿瘤产生抗体,因而对于合并 Castleman 瘤的患者,手术的挤压刺激可以造成自身抗体大量释放进入血液循环,加重自身抗原表达较少的呼吸道黏膜的损伤,造成呼吸困难等阻塞性支气管炎症状。根据这一发病机理,手术中应尽早结扎肿瘤的输出血管,减少抗体释放,同时术前和术中应用静脉免疫球蛋白封闭和中和自身抗体,这是预防致命的呼吸衰竭的关键。临床中应用此方法治疗已大大降低了本病的病死率。

3) 证明一种肿瘤 B 细胞克隆直接分泌致病性抗体引起自身免疫性疾病,最重要的意义在于这种理论可以引申用于体液免疫介导的自身免疫疾病的研究和治疗中,即研究其它自身抗体介导的疾病是否存在单克隆或寡克隆的病理性 B 细胞克隆。若采用针对 B 细胞的抗原识别表位或独特位进行封闭或清除的特异性疗法,将可能从根本上消除自身抗体的产生,从而避免非特异的免疫抑制疗法等治疗自身免疫病所带来的副作用,也有希望彻底缓解或治愈这类疾病。

[参考文献] (References)

- [1] ANHALT G J, KIM S C, STANLEY J R, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia[J]. *N. Engl. J. Med.*, 1990(323): 1729~1735.
- [2] ANHALT G J. Paraneoplastic pemphigus[J]. *Adv. Dermatol.*, 1997(12): 77~96.
- [3] 王爱平,朱学骏,涂平,等.副肿瘤性天疱疮二例[J].*中华皮肤科杂志*, 2000 (33): 392~394.
WANG A P, ZHU X J, TU P, et al. Paraneoplastic pemphigus two case report[J]. *Chinese J. Dermatol.*, 2000 (33): 392~394. (in Chinese)
- [4] SKLAVOUNOU A, LASKARIS G. Paraneoplastic pemphigus: a review[J]. *Oral Oncol.*, 1998(34): 437~440.
- [5] 李丽,朱学骏,卜定方,等.副肿瘤性天疱疮患者免疫荧光与免疫印迹检测研究[J].*中华皮肤科杂志*, 2002 (35): 281~283.
LI L, ZHU X J, BU D F, et al. The immunofluorescence and immunoblotting study for paraneoplastic pemphigus[J]. *Chinese J. Dermatol.*, 2002(35): 281~283. (in Chinese)
- [6] 李丽,朱学骏.肿瘤性天疱疮[J].*临床皮肤科杂志*, 2002 (31): 473~474.
LI L, ZHU X J. Paraneoplastic pemphigus[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2002(31): 473~474. (in Chinese)
- [7] KIYOKAWA C. Envoplakin and periplakin are the paraneoplastic pemphigus antigens[J]. *Kurume Med.*, 1999(46):

- 71~78.
- [8] AHO S, MAHONEY M G, UITTO J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus[J]. *Invest. Dermatol.*, 1999(113): 422~423.
- [9] MAHONEY M G, AHO S, UITTO J, et al. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin[J]. *Invest. Dermatol.*, 1998(111): 308~313.
- [10] NAGATA Y, KARASHIMA T, WATT F M, et al. Paraneoplastic pemphigus sera react strongly with multiple epitopes on the various regions of envoplakin and periplakin, except for the c-terminal homologous domain of periplakin[J]. *Invest. Dermatol.*, 2001(116): 556~563.
- [11] ANHALT G J. Paraneoplastic pemphigus[J]. *Invest Dermatol Symposium Proceedings*, 2004(9): 29~33.
- [12] 黄萌, 孔庆云, 陈龙, 等. 副肿瘤性天疱疮 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2002 (31): 458~460.
HUANG M, KONG Q Y, CHEN L, et al. Paraneoplastic pemphigus, a case report[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2002(31), 458~460. (in Chinese)
- [13] 徐前喜, 韩秀华, 张建中. 副肿瘤性天疱疮 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2003 (32): 213~214.
XU Q X, HAN X H, ZHANG J Z. Paraneoplastic pemphigus, a case report[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2003(32): 213~214. (in Chinese)
- [14] 袁小英, 宋清华, 马川, 等. 副肿瘤性天疱疮 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2002 (31): 710~711.
YUAN X Y, SONG Q H, MA C, et al. Paraneoplastic pemphigus, a case report[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2002 (31): 710~711. (in Chinese)
- [15] 王向东, 沈宏. 副肿瘤性天疱疮 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2002 (31): 790~791.
WANG X D, SHEN H. Paraneoplastic pemphigus, a case report[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2002(31): 790~791. (in Chinese)
- [16] 王玉坤, 王克玉, 郭淑兰, 等. 副肿瘤性天疱疮 1 例[J]. *临床皮肤科杂志*, 2003 (32): 28~29.
WANG Y K, WANG K Y, GUO S L, et al. Paraneoplastic pemphigus, a case report[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2003(32), 28~29. (in Chinese)
- [17] 竺璐, 洪微, 温海, 等. 伴有隆突性皮肤纤维肉瘤的副肿瘤性天疱疮 1 例报告[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2003 (19): 101~103.
ZHU L, HONG W, WEN H, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with dermatofibrosarcoma protuberans, a case report[J]. *Chinese J. Dermatol. Lepro.*, 2003(19): 101~103. (in Chinese)
- [18] 金岩, 杜波, 翁孟武. 副肿瘤性天疱疮 2 例[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2002 (16): 267~268.
JIN Y, DU B, WENG M W. Paraneoplastic pemphigus, 2 case report[J]. *Chinese J. Dermatol. Venero.*, 2002 (16): 267~268. (in Chinese)
- [19] OSMANSKI J P, FRAIRE A E, SCHAEFER O P. Necrotizing tracheobronchitis with progressive airflow obstruction associated with paraneoplastic pemphigus[J]. *Chest*, 1997(112): 1704~1707.
- [20] 李丽, 朱学骏. 副肿瘤性天疱疮合并局灶性 Castleman's 病和呼吸系统损害[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2002 (16): 300~303.
LI L, ZHU X J. Paraneoplastic pemphigus associated local Castleman's disease and respiratory system damage[J]. *Chinese J. Dermatol. Venero.*, 2002(16): 300~303. (in Chinese)
- [21] NIKOLSKAIA O V, NOUSARI C H, ANHALT G J. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease[J]. *Br. J. Dermatol.*, 2003(149): 1143~1151.
- [22] AMAGAI M, NISHIKAWA T, NOUSARI H C, et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice[J]. *Clin. Invest.*, 1998(102): 775~782.
- [23] ASHINOFF R, COHEN R, LIPKIN G. Castleman's tumor and erosive lichen planus: coincidence or association? Report of a case[J]. *Am. Acad. Dermatol.*, 1989(21): 1076~1080.
- [24] HELM T N, CAMISA C, LIU A Y, et al. Lichen planus associated with neoplasia; a cell-mediated immune response to tumor antigens?[J]. *Am. Acad. Dermatol.*, 1994(30): 219~224.

- [25] LOZADA-NUR F. Lichen planus associated with neoplasia[J]. *Am. Acad. Dermatol.*, 1994(31): 1078~1080.
- [26] CHAN L S. Epitope spreading in paraneoplastic pemphigus: autoimmune induction in antibody-mediated blistering skin diseases[J]. *Arch. Dermatol.*, 2000(136): 663~664.
- [27] BRANDT S J, BODINEN D M, DUNBAR C E, et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice[J]. *Clin. Invest.*, 1990(86): 592~599.
- [28] KATANO H, KANEKO K, SHIMIZU S, et al. Follicular dendritic cell sarcoma complicated by hyaline-vascular type Castleman's disease in a schizophrenic patient[J]. *Pathol. Int.*, 1997(47): 703~706.
- [29] YOSHIZAKI K, MATSUDA T, NISHIMOTO N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6(IL-6/BSF-2) in Castleman's disease[J]. *Blood*, 1989(74): 1360~1367.
- [30] O'LEARY J, KENNEDY M, HOWELLS D, et al. Cellular localisation of HHV-8 in Castleman's disease: is there a link with lymph node vascularity? [J]. *Mol. Pathol.*, 2000(53): 69~76.
- [31] KATSUME A, SAITO H, YAMADA Y, et al. Anti-interleukin 6(IL-6) receptor antibody suppresses castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice[J]. *Cytokine*, 2002(20): 304~311.
- [32] KIRSNER R S, ANHALT G J, KERDEL F A. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus[J]. *Br. J. Dermatol.*, 1995(132): 474~478.
- [33] WANG L, BU D, YANG Y, et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus[J]. *Lancet*, 2004(363): 525~531.
- [34] 朱学骏, 陈喜雪, 涂平, 等. 伴限局性 Castleman's 病的副肿瘤性天疱疮的临床及实验室研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2003 (32): 7~10.
- ZHU X J, CHEN X X, TU P, et al. Clinical and laboratory study on paraneoplastic pemphigus associated local Castleman's disease[J]. *Clinical J. Dermatol.*, 2003(32): 7~10. (in Chinese)