

[文章编号] 1671-587X(2025)06-1695-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250626

阿达木单抗联合托法替布治疗复发性坏疽性脓皮病1例报告及文献复习

关梦琦, 郎悦, 田亚萍, 李珊山, 王园园
(吉林大学第一医院皮肤病与性病科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 坏疽性脓皮病(PG)是一种罕见的自身炎症性疾病,以疼痛性和坏死性皮肤溃疡为主要特征。PG病因未明,治疗也颇具挑战。现报道1例阿达木单抗联合托法替布成功治疗复发性坏疽性脓皮病的病例,同时进行相关文献综述。患者,男性,54岁,因阴囊溃疡伴疼痛20d、加重累及腹股沟区5d且发热1d就诊。皮肤科检查情况:阴囊见2处疼痛性溃疡,边缘隆起,边界清楚,表面少许脓性分泌物;右侧腹股沟区及左股内侧可见不规则浸润性红斑块,其上散在簇集性脓疱,中央坏死,呈紫褐色,周围绕以红晕,境界清楚。结合患者既往病史、临床表现及辅助检查,诊断符合坏疽性脓皮病。患者经阿达木单抗联合托法替布治疗后,症状明显改善,溃疡愈合。6个月后随访,皮损未复发。对于传统治疗无效的难治性PG,阿达木单抗联合托法替布是一种有效且安全的治疗选择,为PG治疗提供了新的联合治疗方案。

[关键词] 坏疽性脓皮病;阿达木单抗;托法替布;生物制剂;Janus激酶抑制剂

[中图分类号] R758.6 **[文献标志码]** B

Recurrent pyoderma gangrenosum treated with adalimumab combined with tofacitinib: A case report and literature review

GUAN Mengqi, LANG Yue, TIAN Yaping, LI Shanshan, WANG Yuanyuan

(Department of Dermatology and Venereology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare autoinflammatory disease, characterized mainly by painful and necrotic skin ulcers. The etiology of PG is unknown, and its treatment is quite challenging. This article reports a case of recurrent pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab combined with tofacitinib, along with a review of relevant literature. The patient, a 54-year-old male, presented with scrotal ulcers accompanied by pain for 20 days, worsening and involving the groin area for 5 days, and fever for 1 day. Dermatological examination revealed two painful ulcers on the scrotum with raised edges, clear boundaries, and a small amount of purulent discharge on the surface; the right groin area and the medial left thigh showed irregular infiltrative erythematous plaques, with scattered clustered

[收稿日期] 2025-02-20

[录用日期] 2025-03-30

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82404164)

[作者简介] 关梦琦(1992—),女,吉林省长春市人,主治医师,医学博士,主要从事皮肤病理和深部真菌感染等方面的研究。

[通信作者] 李珊山,教授,主任医师,博士研究生导师(E-mail: lishans@jlu.edu.cn);
王园园,副主任护师(E-mail: wangyuanyan@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

pustules on them, central necrosis appearing purplish-brown, surrounded by a red halo with clear boundaries. Based on the patient's past medical history, clinical manifestations, and auxiliary examinations, the diagnosis was consistent with pyoderma gangrenosum. After treatment with adalimumab combined with tofacitinib, the patient's symptoms were significantly improved, and the ulcers healed. At the 6-month follow-up, the skin lesions had not recurred. For refractory PG that is ineffective to conventional treatments, adalimumab combined with tofacitinib is an effective and safe treatment option, providing a new combination therapy regimen for PG.

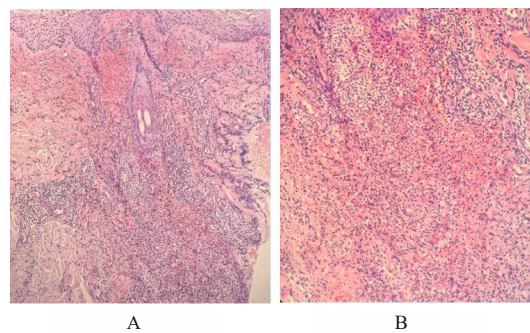
KEYWORDS Pyoderma gangrenosum; Adalimumab; Tofacitinib; Biological agent; Janus kinase inhibitor

坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum, PG)是一种罕见的慢性炎症性皮肤病,其典型临床表现为快速进展的疼痛性皮肤溃疡——溃疡边缘呈紫红色、具有潜行性,周围绕以特征性红斑^[1]。PG好发于50岁左右人群,全球发病率约为3/1 000 000~1/100 000^[2-3]。PG临床表现多样,目前主要分为溃疡型、脓疱型、大疱型和增殖型,其中以溃疡型最为常见^[4]。由于PG患者常面临剧烈疼痛、慢性伤口相关并发症(如感染、组织坏死)及心理和社会功能受损等多重困扰,不仅显著降低生活质量,还给学生带来了巨大的身心痛苦。PG的治疗方法多样,但尚无标准的指南或共识,糖皮质激素和免疫抑制剂仍是目前采用最多的一线治疗药物。然而,长期大剂量使用这类药物可能导致药物相关不良事件风险明显升高^[5-6]。近年来,以肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂和Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂为代表的新型靶向药物,已逐渐成为PG治疗的重要选择。最新临床研究^[7-9]显示:JAK抑制剂治疗PG的完全缓解率约为58%,TNF- α 抑制剂则可达67%。在复发性和难治性PG患者中,阿达木单抗(TNF- α 抑制剂)与托法替布(JAK抑制剂)在缩短疾病活动度及控制起效时间方面具有显著优势,较传统治疗方案能更快控制病情。托法替布起效迅速,而阿达木单抗作用持久,联合使用有望在保障安全的基础上实现更快、更持久的病情控制。然而,国内外尚未见二者联合治疗PG的病例报道。本文报道1例采用阿达木单抗联合托法替布成功治疗复发性PG的病例,同时进行相关文献复习,分析其发病机制、诊断依据和治疗手段,为临床中难治性和复发性PG的治疗提供新的联合治疗方案。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男性,54岁,因“阴囊溃瘍伴疼痛20 d,加重累及腹股沟区5 d,发热1 d”,

于2025年2月7日就诊于本科。该患者于20 d前无明显诱因阴囊出现破溃伴疼痛,随后皮损范围进一步扩大,未给予规范治疗。5 d前上述部位皮损加重,右侧腹股沟出现红斑,中央溃疡,有脓性分泌物,2 d前左股内侧出现红斑、脓疱并出现发热,体温最高达38.5℃,无寒颤。患者既往有白细胞及血小板减少症10年,未系统治疗;糖尿病病史4年,空腹血糖约为6 mmol·L⁻¹,不规律口服二甲双胍,自述血糖控制尚可;患者4年前因右侧胫骨区域出现疼痛性溃疡于本科住院治疗,行组织活检显示表皮坏死,真皮内可见广泛中性粒细胞浸润伴出血(图1)。结合临床及病理检查结果,诊断为坏疽性脓皮病。给予全身性类固醇激素治疗3个月,治疗期间逐步减量,直至溃疡愈合;双侧股骨头缺血性坏死3年,间断口服中药治疗。既往史和个人史无特殊,家族中无类似病史者。体格检查:系统查体未见异常。皮肤科查体:阴囊见2处疼痛性溃疡,大小约为2.0 cm×2.5 cm,边缘隆起,边界清楚,表面少许脓性分泌物;右侧腹股沟区及左股内侧可见不规则浸润性红斑块,其上散在簇集性脓疱,局部中央坏死,呈紫褐色,周围绕以红晕,境界清楚(图2A~2C)。



A:×100, B:×200.

图1 PG患者右下肢皮损组织病理形态表现(HE染色)
Fig.1 Pathomorphology of right calf lesions tissue of patient with PG (HE staining)

1.2 辅助检查 实验室检查: C反应蛋白 $216.35 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 血糖 $6.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 血沉 $88 \text{ mm}\cdot\text{h}^{-1}$; 细胞因子检测: 白细胞介素 (interleukin, IL)-6 $560.83 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, IL-10 $50.76 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 血清淀粉样蛋白 A $762 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 血常规、凝血常规、肝肾功能、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、感染标志物、结核感染 T 细胞斑点试验 (T-cell spot test, T-SPOT) 和肿瘤标志物均未见明显异常。一般真菌+细菌培养: 大肠埃希菌。胸部 CT 未见明显异常。磁共振髋关节平扫: 双侧髋关节退行性变, 伴双侧股骨头、右侧股骨头上端缺失性坏死, 伴双侧髋臼骨髓水肿。鉴于患者既往有坏疽性脓皮病病史及先前病理活检结果, 考虑到当前病情进展迅速, 此次未进行有创的病理活检。结合病史、临床表现和辅助检查结果诊断坏疽性脓皮病。

1.3 治疗及随访 患者入院后皮肤局部细菌培养为大肠埃希菌, 考虑存在继发皮肤感染, 给予莫西沙星静点抗感染, 局部伤口清洁换药。由于患者既往有糖尿病及股骨头坏死病史, 存在系统应用糖皮质激素禁忌, 完善相关检查后给予阿达木单抗 80 mg 皮下注射。除阿达木单抗外, 还联合了托法替布 5 mg 每日 2 次口服。应用上述方案 5 d 后, 左股内侧皮损几乎完全消退, 阴囊部溃疡基底近 50% 出现上皮再生 (图 2D~2F)。10 d 后再次给予阿达木单抗 40 mg 皮下注射, 阴囊处溃疡基本愈合, 右侧腹股沟区溃疡明显好转, 炎症显著减轻 (图 2G 和 2H)。因此, 托法替布减量至 5 mg 每日 1 次口服, 持续 2 周, 同时每 2 周一次阿达木单抗 40 mg 维持治疗。治疗 25 d 时患者出院, 所有病灶均已愈合, 右侧腹股沟遗留紫红色瘢痕及色素沉着区域 (图 2I)。出院后停用托法替布, 继续阿达木单抗 2 周 1 次 40 mg 维持治疗。6 个月后随访, 皮损未复发 (图 2J)。

2 讨论

PG 为局部脓性、坏死性感染灶, 以无菌性、复发性和进展迅速的疼痛性皮肤溃疡为核心特征, 可单发或多发^[10]。该病多见于中老年人群, 男女发病比例无明显差异。现有研究^[1]认为: PG 是自身炎症性疾病谱系中的一种, 超半数患者并发其他系统疾病, 如炎症性肠病、类风湿关节炎、血液系统疾病和自身免疫病等。也有学者^[11]认为: PG 患者中发现的遗传变异, 如脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷

酸酶相互作用蛋白 1 (proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1, PSTPIP1) 等分子的突变, 可能与这些自身炎症相关。PG 的发病机制目前尚未完全阐明。现有研究^[11]表明: PG 发生可能与中性粒细胞功能缺陷, T 淋巴细胞克隆迁移, TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 和 IL-17 等炎症因子活化, 以及其他因素 (补体激活、自身免疫、遗传易感性) 等有关。研究^[12]显示: PG 患者的中性粒细胞存在吞噬、趋化及杀菌等多方面的功能异常, 且皮损处中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NET) 明显上调, 这可能导致严重的组织损伤。此外, 自身反应性 T 细胞的作用也备受关注, PG 早期病变中有大量扩增的克隆性 T 细胞浸润, 这些细胞可能通过抗原驱动机制破坏毛囊皮脂腺单位, 从而在发病机制中起重要作用^[4]。

PG 的诊断主要依靠其特征性的临床表现并排除感染、血管功能不全性溃疡、系统性血管炎、自身免疫性疾病和恶性肿瘤及创伤等其他因素。2004 年 SU 等^[13]首次提出了经典溃疡型 PG 的诊断标准, 要求满足主要诊断标准 (典型的溃疡形态) 及至少 2 项次要标准 (如组织病理学表现、系统性疾病史及治疗反应等)。2018 年, Delphi 共识进一步优化了诊断框架, 提出以溃疡边缘中性粒细胞浸润的主要标准和 8 项次要标准^[14], 此标准相较其他标准应用更为广泛。除此之外, 2021 年提出的 PARACELSUS 评分诊断标准则被认为是敏感性最高的诊断工具^[15], 包括主要标准 (病情进展、相关鉴别诊断评估和溃疡边缘红斑, 符合得 3 分)、次要标准 [免疫抑制剂治疗有效、特征性溃疡形态、剧烈疼痛 (视觉模拟量表评分 >4 分) 和局部同形反应现象, 符合得 2 分] 和附加标准 (组织病理学显示化脓性炎症、溃疡边界模糊不清和伴相关系统性疾病, 符合得 1 分)。评分 ≥ 10 分提示高度可能为 PG, <10 分则可能性低。本研究纳入的患者表现为疼痛、多处溃疡, 周围有红斑和脓疱, 既往组织病理学表现为中性粒细胞细胞浸润, 对免疫抑制药物反应有效, 符合上述诊断标准和专家共识。

由于 PG 严重影响患者的生活质量, 因此早期快速控制病情至关重要。若未能得到及时干预, 疾病可能持续进展, 导致广泛溃疡、组织破坏, 甚至引发相应区域功能丧失。同时, 疾病进展也增加了并发症的风险, 如感染、慢性伤口, 严重者甚至需



A—C: Before treatment (A: Two painful ulcerated lesions with raised, red edges on the scrotal area; B: Infiltrative erythema with central necrosis and peripheral erythematous rim in the right inguinal region; C: A cluster of pustular erythematous lesions on the left medial thigh); D—F: Five days after treatment (D: Nearly 50% of the ulcer base in the scrotal area showed reepithelialisation; E: Ulcer in the right inguinal region with improving inflammation; F: Mild erythema in the right inguinal region); G, H: Ten days after treatment (G: The scrotal ulcer showed near-complete resolution; H: Lesion border in the scrotal area showed reepithelialisation); I: At end of treatment; J: Six months after treatment.

图2 PG患者治疗前、治疗5 d后、10 d后、治疗结束时及6个月随访时皮损变化

Fig. 2 Changes of lesions of PG patient before treatment, 5 d after treatment, 10 d after treatment, at end of treatment, and 6-month follow-up

要截肢。目前, PG尚缺乏统一的治疗指南或专家共识, 其主要治疗手段为系统应用糖皮质激素和免疫抑制剂(一线治疗方案), 虽起效较快, 但疗程通常需持续4周以上, 且治疗期间需定期监测相关不良反应^[16]。近年来, 生物制剂及小分子药物逐渐应用于PG的治疗, 显示出良好的安全性和耐受性, 但目前相关证据仍限于个案报道和小样本研究。目前已有报道的生物制剂主要包括TNF- α 抑制剂(如英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、赛妥珠单抗和戈利木单抗)、IL抑制剂(如针对IL-1、IL-23、IL-17及IL-12/23的抑制剂)以及补体C5a抑制剂; 小分子药物则涵盖JAK抑制剂和磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂等^[17]。研究^[5]表明: TNF- α 抑制剂治疗PG显示出优于传统激素和免疫抑制剂的疗效, 甚至被视为

复发难治性PG的首选治疗方案。一项纳入356例PG患者的半系统评价^[7]显示: 经TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗、阿达木单抗和依那西普)治疗后, 67%的患者实现皮损完全愈合。尽管3种药物完全缓解率比较差异无统计学意义, 但阿达木单抗的完全缓解率最高, 可达77%, 其次为英夫利昔单抗及依那西普。

阿达木单抗是一种全人源化TNF- α 抑制剂, 国内外已有病例报道及小样本研究^[9]显示: 其对复发难治性PG以及伴发其他炎症性疾病的PG患者具有良好的治疗效果。研究^[18]报道了1例69岁男性PG患者, 并发肾衰竭和双侧肺门淋巴结肿大, 经米诺环素及局部治疗4周无效, 改用阿达木单抗(初始剂量160 mg皮下注射, 2周后80 mg治疗1次, 之后每周40 mg维持), 治疗12周后皮损基本

愈合, 且停药随访6个月无复发。OHMURA等^[18]报道了1例68岁女性类风湿关节炎患者, 其在足部矫形术后2个月出现难治性PG。尽管接受了低剂量依那西普、甲氨蝶呤和中等剂量糖皮质激素的联合治疗, PG病情仍无改善。随后, 治疗方案调整为阿达木单抗(初始剂量160 mg皮下注射, 2周后80 mg治疗1次, 之后每周40 mg维持)。换药后患者疗效显著, 皮损于治疗25周后完全愈合, 类风湿关节炎病情亦维持稳定。臧箫等^[19]报道1例53岁男性PG患者, 并发股骨头坏死、高血压和糖尿病, 因无法耐受激素及免疫抑制剂, 于第3天、第10天分别皮下注射阿达木单抗80与40 mg, 之后每2周注射1次40 mg, 在第4次治疗后溃疡愈合, 随访半年未复发。

日本一项为期26周的3期临床试验^[20]纳入了22例难治性PG患者, 结果显示阿达木单抗起效迅速、耐受性良好, 并在疼痛和生活质量方面有显著改善。治疗26周后, 超过50%的患者实现皮损痊愈。但该研究样本量较小, 未采用双盲对照设计, 且部分患者联合使用了糖皮质激素治疗, 这些因素可能导致结果偏倚。阿达木单抗联合其他系统性药物治疗PG可取得更优疗效。FOUSEKI等^[21]报道1例23岁女性PG患者, 并发骶髂关节炎和炎症性肠病患者, 使用激素联合阿达木单抗(每2周80 mg)治疗, 皮损、关节疼痛和肠道症状均迅速改善。NISHIMURA等^[22]报道4例接受内科治疗联合皮肤移植的溃疡型PG患者, 其中1例在围手术期持续使用阿达木单抗和泼尼松龙, 术后植皮成功, 溃疡完全愈合。2019年一项针对51例难治性PG患者的汇总分析^[9]显示: 联合应用阿达木单抗治疗后, 完全缓解率为74.5% (38/51), 部分缓解率为15.7% (8/51), 治疗失败率为9.8% (5/51)。与传统单用糖皮质激素比较, 联合治疗的平均完全缓解时间显著缩短。日本一项前瞻性多中心真实世界队列研究^[23]纳入了67例不同类型及严重程度的PG患者, 该研究旨在评估阿达木单抗联合局部或系统应用糖皮质激素(允许根据临床需求调整剂量)的疗效, 结果显示: 在治疗26周时完全缓解率达到36.8%, 52周时这一比例显著提升至50%, 表明阿达木单抗联合疗法疗效显著优于传统方案。

Janus激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路在银屑病、斑秃、白癜风

及关节炎等多种免疫介导的炎症性疾病中均被激活。JAK抑制剂目前已获美国食品级药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗银屑病关节炎和斑秃等疾病。自发现JAK抑制剂与PG之间存在潜在关联以来, 该领域研究逐渐深入。JAK抑制剂通过阻断IL-2、IL-6和IL-23等下游细胞因子的信号传导, 抑制PG中的炎症进程^[24], 提示JAK/STAT通路可能成为PG治疗的新靶点。JAK抑制剂在难治性及复发性PG患者中具有显著的治疗潜力。托法替布作为全球首个获批的JAK抑制剂, 可通过抑制多条JAK相关信号通路发挥效应。ORFALY等^[25]报道了10例既往传统治疗反应不佳且并发系统性疾病的PG患者(8例为腿部溃疡型PG, 2例为造口周围型PG), 在接受每日10~20 mg托法替布治疗后, 4例实现溃疡完全愈合, 其余6例临床症状显著改善。KOCHAR等^[26]报道了3例并发克罗恩病的难治性PG患者(均曾接受多种生物制剂治疗失败), 在使用托法替布治疗后, 2例患者溃疡完全愈合, 1例明显好转。RIJAL等^[8]对38例接受JAK抑制剂治疗的PG患者进行分析发现: 托法替布是最常用的JAK抑制剂, 在接受了JAK抑制剂并同时使用其他合并药物治疗(占73.1%)和单独应用JAK抑制剂治疗(占41.7%)中均占主导。且在联合治疗方案中, 52.6%的患者实现完全缓解, 可见其临床应用中的广泛性和疗效潜力。

针对难治性及复发性PG, 当前研究^[1, 7-9]多聚焦于TNF- α 抑制剂或免疫抑制剂与激素和外科治疗的联合治疗方案。在选择治疗方案时, 需全面评估患者的并发症、药物潜在不良反应和治疗成本等因素, 以制定个体化策略。治疗过程中应密切监测应答情况, 若出现疼痛减轻、炎症消退和溃疡深度变浅等表现, 则表明治疗有效。反之, 若经2~4周规范治疗后病情仍持续进展, 表现为溃疡加深、面积扩大或疼痛加剧, 则需及时评估并调整治疗方案^[27]。该例患者病情进展迅速, 溃疡部位伴有剧烈疼痛, 同时并发糖尿病和股骨头坏死, 难以耐受糖皮质激素等传统治疗。经综合评估, 给予阿达木单抗联合托法替布治疗, 其后病情迅速得到控制, 疗效显著。治疗机制方面, 阿达木单抗通过抑制TNF- α 受体活化, 从而下调C反应蛋白和IL-1等关键炎症介质水平; 托法替布则通过阻断JAK激酶活性, 抑制下游炎症因子释放及免疫反应。两者

分别作用于PG炎症通路的不同环节,协同增强抗炎效果。目前国外仅有1篇文献^[28]报道了联合使用TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗)与JAK抑制剂(托法替布)治疗复发难治性PG,国内尚未见类似案例报道。该病例中,阿达木单抗联合托法替布治疗明显缩短了病程,减少了患者痛苦且安全性好,为复发难治性PG的治疗提供了新思路。但本研究作为个案报道,不可避免地存在一定局限性。首先,研究仅聚焦单一个案,病例数量少且随访时间相对有限,使得当前观察到的疗效可能带有偶然性,难以完全排除个体差异或短期偶然因素的干扰,无法充分验证疗效的稳定性;其次,由于PG临床罕见,现有治疗证据大多基于病例报告和小样本研究,且缺乏标准化的随访机制以系统评估长期治疗安全性,相关因素均在一定程度上限制了研究结果的普遍适用性。因此,未来仍需开展更多大样本、长期随访的前瞻性临床研究,结合统一的疗效评价标准与安全性监测体系,进一步验证该联合治疗方案的有效性及其长期安全性。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

关梦琦参与临床资料收集、病例分析和论文撰写,朗悦和田亚萍参与临床资料整理、实验室检查结果收集及分析,李珊山参与指导论文撰写、审阅和修改,王园园参与临床资料收集和论文审阅。

[参考文献]

- [1] MARONESE C A, PIMENTEL M A, LI M M, et al. Pyoderma gangrenosum: An updated literature review on established and emerging pharmacological treatments[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(5): 615-634.
- [2] BRASWELL S F, KOSTOPOULOS T C, ORTEGA-LOAYZA A G. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum(PG): an updated review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(4): 691-698.
- [3] 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.
- [4] MAVERAKIS E, MARZANO A V, LE S T, et al. Pyoderma gangrenosum [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 81.
- [5] ŁYKO M, RYGUŁA A, KOWALSKI M, et al. The pathophysiology and treatment of pyoderma gangrenosum-current options and new perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2440.
- [6] WOLLINA U. Clinical management of pyoderma gangrenosum[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(3): 149-158.
- [7] ABDALLAH HBEN, FOGH K, BECH R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: A semi-systematic review [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(2): 511-521.
- [8] RIJAL H, BOUADI N, BOURKAS A N, et al. Outcomes of JAK inhibitor therapy in pyoderma gangrenosum: A systematic review [J]. *J Cutan Med Surg*, 2024, 28(6): 602-603.
- [9] MCKENZIE F, CASH D, GUPTA A, et al. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(3): 264-276.
- [10] MOELLEKEN M, ERFURT-BERGE C, RONICKE M, et al. Predilection sites of pyoderma gangrenosum: Retrospective study of 170 clearly diagnosed patients[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(10): 4227-4234.
- [11] WANG E A, 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*, 2017, 8: 1980.
- [12] BECKER S L, VAGUE M, ORTEGA-LOAYZA A G. Insights into the pathogenesis of pyoderma gangrenosum[J]. *J Invest Dermatol*, 2025, 145(6): 1305-1322.
- [13] SU W P, DAVIS M D, WEENIG R H, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria [J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43(11): 790-800.
- [14] 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.
- [15] HAAG C, HANSEN T, HAJAR T, et al. Comparison of three diagnostic frameworks for pyoderma gangrenosum[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(1): 59-63.
- [16] GEORGE C, DEROIDE F, RUSTIN M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(3): 224-228.
- [17] CHEN B, LI W, QU B. Practical aspects of the

- diagnosis and management of pyoderma gangrenosum[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1134939.
- [18] OHMURA S I, HOMMA Y, HANAI S, et al. Successful switching treatment of adalimumab for refractory pyoderma gangrenosum in a patient with rheumatoid arthritis with prior use of tumour necrosis factor inhibitors: A case report and review of the literature[J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2023, 7(1): 9-13.
- [19] 臧 箫, 李洪达, 刘永霞, 等. 阿达木单抗治疗坏疽性脓皮病一例并文献复习 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2023, 39(1): 15-17.
- [20] YAMASAKI K, YAMANAKA K, ZHAO Y, et al. Adalimumab in Japanese patients with active ulcers of pyoderma gangrenosum: Final analysis of a 52-week phase 3 open-label study [J]. *J Dermatol*, 2022, 49(5): 479-487.
- [21] FOUSEKIS F S, MPAKOIANNIS K, KARAMPINIS E, et al. Pyoderma gangrenosum in a patient with Crohn's Disease treated with adalimumab: A case-based review and systematic review of the current literature [J]. *Clin Pract*, 2025, 15(3): 57.
- [22] NISHIMURA M, MIZUTANI K, YOKOTA N, et al. Treatment strategy for pyoderma gangrenosum: Skin grafting with immunosuppressive drugs [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 6924.
- [23] YAMAMOTO T, YAMANAKA K, YAMASAKI K, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with pyoderma gangrenosum: Interim analysis of a post-marketing observational study in Japan [J]. *J Dermatol*, 2025, 52(2): 270-280.
- [24] AGARWAL A, ANDREWS J M. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(6): 563-572.
- [25] ORFALY V E, KOVALENKO I, TOLKACHJOV S N, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(6): 1082-1085.
- [26] KOCHAR B, HERFARTH N, MAMIE C, et al. Tofacitinib for the treatment of pyoderma gangrenosum [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 991-993.
- [27] DISSEMOND J, MARZANO A V, HAMPTON P J, et al. Pyoderma Gangrenosum: Treatment options [J]. *Drugs*, 2023, 83(14): 1255-1267.
- [28] GREGORY M H, CIORBA M A, DEEPAK P, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with concomitant tofacitinib and infliximab[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(7): e87-e88.