

继发性结节性红斑的研究进展

杨光 晋红中

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院皮肤科, 北京 100730

通信作者: 晋红中, Email: jinhongzhong@263.net

【摘要】 结节性红斑(EN)是最常见的一种脂膜炎。目前其病因和发病机制仍不明确,部分为特发性,其余则可能与链球菌或结核杆菌感染、口服避孕药、炎性肠病及白塞病等相关;近年来通过研究不断发现更多可能病因,如除链球菌及结核杆菌外的其他感染、生物制剂的使用及恶性肿瘤等。本文对继发性EN的相关研究进展进行了综述。

【关键词】 结节性红斑,继发性; 病因学

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-B&R-01)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20190915-02040

结节性红斑(erythema nodosum, EN)是最常见的一种脂膜炎,以脂肪小叶间隔受累为主。EN多见于青年女性;其皮损通常为胫前对称分布的红色结节,可伴触痛,同时也可伴有多种全身表现。其整体病程数周至数年长短不一,但多数有自发缓解趋势。目前,EN发病机制仍不明确,可能与免疫复合物、细胞免疫或变态反应等相关;其病因十分复杂,部分无明确病因者称为特发性EN,其余病例则与感染、药物或系统疾病相关,称为继发性EN。对于继发性EN患者的潜在病因治疗十分重要。随着医学的发展,特发性EN的占比不断下降^[1],对EN病因的诊断不断进步,更多EN患者能够得到更具针对性的治疗。因此,本文对继发性EN的研究进展、特别是病因诊断方面进行综述如下。

一、感染

感染是EN的常见病因。根据现有文献报道,与感染相关的EN约占总体EN的1/3,其中以链球菌感染和分枝杆菌最为常见。

1. 常见病原体:在结核发病率较低的发达国家,咽部链球菌感染被公认为EN的主要病因。此病因诊断的确立常需结合患者前驱感染史、咽拭子链球菌培养结果或聚合酶链式反应(PCR)以及血抗链球菌溶血素O(ASO)滴度等辅助检查。但一方面患者前驱感染多无明显症状,另一方面EN表现多见于患者链球菌所致上呼吸道感染缓解2~3周后,此时咽拭子培养常为阴性,因此目前链球菌相关EN的诊断仍存在一定局限性。在结核高发区(如我国),结核分枝杆菌感染是EN的另一重要病因,其占比与链球菌感染不相上下。近期我国一项研究表明,59.4%的EN患者的结核杆菌特异性 γ 干扰素释放试验(QuantiFERON法)为阳性,且30.4%的EN皮损中可检测到结核分枝杆菌DNA(*mpt64*及IS6110),力证了结核分枝杆菌感染与EN的相关性^[2]。除此之外,此研究也表明,对于怀疑结核感染的EN患者,除

结核菌素皮肤试验、胸片、痰涂片抗酸染色、痰液或支气管肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养、诊断性抗痨等传统方法外,还可选用结核杆菌特异性 γ 干扰素释放试验、皮损检测结核分枝杆菌DNA等方法辅助诊断。

2. 其他病原体:土耳其一项回顾性研究显示,除上述两种常见感染外,许多原本看来无害或不引起急性感染的病原体也可能成为EN的病因:32例感染性EN中,19例与上呼吸道感染有关(其中13例为链球菌感染,3例为非链球菌细菌感染,另3例则为病毒感染),3例与消化道感染有关[其中2例为肠道人芽囊原虫(*Blastocystis hominis*)感染,1例为胃部幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染],3例与泌尿系大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)感染有关,2例与肺炎相关[其中1例为支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*),1例病原不详],2例与阴道炎相关[其中1例为阴道加德纳氏菌(*Gardnerella vaginalis*)感染,1例为假丝酵母菌(*Candida albicans*)感染],1例与金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)所致乳腺脓肿有关,1例与病原不明的直肠脓肿有关,1例与结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)感染有关。此研究中感染性EN和原发性EN及非感染性EN的临床特征相似,但其系统性症状及皮损数目较原发性EN更少($P=0.034$, $P=0.016$);研究者认为这可能与就诊时感染急性期已过或非急性感染有关^[3]。

小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)也可引起EN。Yotsu等^[4]总结了自20世纪50年代以来的相关病例报告,指出:小肠结肠炎耶尔森氏菌相关EN病例中,患者多以腹部症状及发热起病,而EN皮损常在第一个症状出现2周后发生;另外,此类EN皮损位置与其他原因所致EN也不完全相同,可累及膝关节周围、大腿甚至上肢等非典型部位,但目前尚未发现具有鉴别意义的病理学特征。Polat等^[5]

曾总结 168 例土拉杆菌病病例的皮肤表现, EN(7; 4.16%) 为仅次于 Sweet 综合征(11; 6.54%) 的第二大皮肤表现, 但仅见于女性口咽型患者。

除上文提及的阴道假丝酵母菌感染外, EN 也可继发于头癣等其他真菌感染, 已报道的致病真菌包括须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)、疣状毛癣菌(*Trichophyton verrucosum*)等。Kelati 等^[6]总结了 16 例继发于头癣的 EN 病例, 其中以须毛癣菌感染最为常见(11/16)。EN 可见于头皮皮损出现后数日, 也可发生于抗真菌治疗过程中(开始治疗后 1~26 d), 但通常可在头癣治疗后自发缓解。

自 19 世纪 80 年代以来, 不断有个案报道 EN 可能与病毒感染相关。但因例数较少, 尚不能说明 EN 与病毒感染之间的关系, 仅推测可能与病毒感染体内免疫功能异常相关。另外, 也有学者提出, 对于此类合并病毒感染、尤其是存在免疫抑制的患者, 应特别注意鉴别弯曲菌感染: 两者皮损表现类似, 但弯曲菌感染所致皮损处皮肤病理学显示, 化脓过程而非间隔性脂膜炎表现, 而病原学诊断通常依靠血培养或便培养完成^[7]。

EN 也可由寄生虫感染诱发。Youssef 等^[8]曾报道单侧小腿利什曼原虫感染致同侧小腿 EN 1 例: 其与典型 EN 不同, 皮损表面出现破溃, 且对皮损进行相关检查可见利什曼小体等寄生虫感染证据, 予系统性锑酸葡胺治疗皮肤利什曼原虫病后全部皮损均可消退。贾第虫感染可出现包括 EN 在内的多种皮肤表现, 但由于感染时间和感染源均难以确定, 皮损发生之潜伏期的确定也十分困难, 目前尚无更深入研究^[9]。

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*) 在较少见的情况下也可诱发 EN(3.1%~11%)^[10]。据报道, 成人和儿童感染肺炎支原体后均可出现 EN 样表现, 可伴或不伴发热等全身症状或呼吸道受累症状, 预后通常良好。但因临床上以 EN 就诊患者较少进行肺炎支原体相关筛查, 两者之间关系尚未完全明确^[11]。

衣原体也被报道能够诱发 EN。过去认为肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*) 感染相关皮损均为 EN 型, 但 Sakuma 等^[12]总结了 9 例肺炎衣原体感染相关 EN 的病例报道, 发现其中近半病例皮肤病理学不典型或具有血管炎表现, 指出现有报道存在将结节性血管炎误报为 EN 的可能, 因此肺炎衣原体与 EN 之间的关系还有待继续讨论。沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*) 诱发 EN 的报道亦十分罕见。Borsje 等^[13]曾报道 1 例罕见的性淋淋巴肉芽肿伴 EN: EN 皮损早于腹股沟淋巴结肿痛出现, 为首发症状, 距无保护性交约 5 个月; EN 持续约 1 个月自行缓解, 而淋巴结症状无自发缓解趋势, 最终通过腹股沟淋巴结渗出液的核酸检测(NAAT)明确病原学诊断。Q 热是贝氏柯克斯体(*Coxiella burnetii*) 引起的人畜共患病, 可出现包括 EN 在内的众多皮肤表现(5%~21%)。根据 Meriglier 等^[14]的总结, 目前共报道 6 例伴有 EN 表现的 Q 热, 全部具有发热症状, 其中 4 例有肝

脏受累; 所有病例均依据血清学检查诊断, 经治疗后可完全康复。

二、药物

1. 雌孕激素相关药物及妊娠状态: EN 相对更常见于女性, 且女性妊娠期间或口服避孕药者似乎更易出现 EN 表现, 根据文献报道, 妊娠相关 EN 占总体约 2%~6%, 而口服避孕药相关 EN 比例与此相当。许多学者提出雌激素、孕激素可能通过影响 T 细胞和巨噬细胞的细胞因子分泌过程而改变患者免疫系统反应模式, 使各种自身免疫疾病更容易发作。也有学者观察到, 在口服避孕药不断更新换代、雌激素含量不断降低过程中, 口服避孕药相关 EN 似乎在不断减少^[15], 上文所提及的 EN 病因变化研究亦显示 20 世纪 80 年代与近年来相比其发病率略有下降趋势, 但并不显著^[1]。另一方面, 基于接受大剂量激素治疗的乳腺癌患者中罕见 EN, 以及孕期 EN 多见于早孕期(孕激素较中孕期更低)两点, 也有学者认为, 雌激素与孕激素的比例在此过程中起着更为重要的作用。三苯氧胺及其他抗雌激素药物亦可诱发 EN, 被认为与其提高干扰素- γ (IFN- γ) 水平有关; 与此类似的是, 妊娠期间为更好地向胎儿供血, 子宫中的自然杀伤细胞也可分泌更多 IFN- γ , 起到扩张并加固螺旋动脉的作用^[15]。

2. 生物制剂: 随着生物制剂在临床中的应用越来越多, 关于生物制剂诱发 EN 的报道也不断出现。Mössner 等^[16]最早对鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌性同源体 B1(BRAF) 抑制剂相关 EN 的特征进行了较为全面的总结: 此类患者中女性较为多见, 皮损多出现于治疗开始后数周, 但间隔也可短至数日或长达 1 年以上, 除经典的双侧胫前区外也可累及上肢、躯干等部位, 部分病例仅局限于大腿等不典型部位; 关节痛及发热为常见的系统症状, 结膜炎、中心暗点、乏力及肌肉疼痛等也可出现; 绝大多数皮损病理符合脂膜炎表现(小叶受累为主者最多, 也有间隔受累为主或混合性脂膜炎; 浸润细胞以中性粒为主最为常见, 部分病例以淋巴细胞浸润或中性粒细胞及组织细胞混合浸润为主), 部分伴有血管炎表现, 另有 1 例仅表现为血管炎; 少数患者皮损可自行缓解, 大多数患者应用系统性治疗后症状可得到控制, 仅有少数患者因严重的炎性反应停止 BRAF 抑制剂治疗。另外, 不同 BRAF 抑制剂在诱发 EN 方面似乎也存在不同: 目前所报道病例几乎均接受 vemurafenib 治疗, 而接受 dabrafenib 或 dabrafenib 联合 trametinib 治疗者极为少见。这种现象可能与前者使用更为广泛有关, 但与药物本身的关系仍需要进一步研究。近期一项回顾性问卷调查 124 例接受 BRAF 抑制剂和(或)促丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂治疗期间的炎性副反应, 总体结果显示, 联合用药所引发的副反应明显多于单药治疗; 其中 18 例(11.2%) 的患者出现 EN, 包括接受 BRAF 抑制剂者 6 例(10.2%), 接受 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂者 12 例(13.0%), 无接受 MEK 抑制剂者出现 EN 表现; EN 出现与治疗开始的中位时间间隔为 136 d(30~553 d), 其中 2 例因此停药, 2 例进行了给药间隔或剂量的调

整,5例需要糖皮质激素治疗^[17]。

接受免疫检查点阻滞剂[抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抗体、抗程序性死亡受体1(PD-1)抗体等]治疗的患者也可出现EN样反应,对皮损进行活体组织检查可见肉芽肿性小叶/间隔脂膜炎,Michael等认为,这些病例与先前所报道免疫检查点阻滞剂诱发结节病样表现的病例具有类似的形成过程——淋巴组织细胞肉芽肿炎症浸润。因此,接受免疫检查点阻滞剂的患者出现EN后应进行详尽的评估,明确EN由药物引起或是因肿瘤复发、转移而出现副肿瘤性EN,以便更好地了解患者疾病进程并调整诊疗计划。除此之外,Michael还观察到,所报道的免疫检查点阻滞剂治疗诱发EN患者均伴有甲状腺功能减退,但两者之间是否相关仍不明确^[18-19]。

目前,也有报道称患者接受阿达木单抗治疗后出现EN,经抗结核治疗后皮损缓解,考虑为抗肿瘤坏死因子(TNF)治疗过程中出现结核分枝杆菌感染所致,故不将此类药物列入上述诱发EN药物之中^[20]。

三、系统性疾病

1. 消化系统疾病:皮肤表现是炎症肠病(IBD)除关节炎、虹膜炎和胃炎外最常见的肠外表现,而EN是其中最为常见的一种,可见于4%~15%的克罗恩病(CD)患者和3%~10%的溃疡性结肠炎(UC)患者,占全部EN的2%~3%。虽然EN可早于IBD诊断数年,但总体上与肠病活动度平行。近期研究表明IBD患者EN皮损与其肠道活动性病变有许多相似之处,组织中TNF- α 、信号转导及转录激活蛋白(STAT)的表达均有不同程度上调,但皮肤病变中并未如肠道病变一样检测到黏膜地址素细胞黏附分子(MAdCAM1)的过表达——这也为EN的治疗提供了思路:使用TNF抑制剂调控TNF- α 水平或使用非受体型蛋白酪氨酸激酶(JAK)抑制剂调控STAT水平可能对此类EN有良好的治疗效果,而针对MAdCAM1的维多珠单抗可能仅IBD的肠道病变有效,并不能很好地缓解其包括EN在内的皮肤病变^[21]。

近年来亦有研究总结自身免疫性肝病的皮肤表现,发现少数自身免疫性肝炎(AIH)也可合并EN,但因病例较少,尚无明确结论。另外,目前虽然也有原发性硬化性胆管炎(PSC)合并EN的报道,但由于目前所报道具有EN表现的PSC患者均合并IBD,EN是否与PSC存在联系尚存疑^[22]。

Eugenio等^[23]近期曾报道1例自身免疫性萎缩性胃炎合并EN,同时复习文献发现另有2例EN经维生素B12治疗后好转,提出一种可能解释:自身免疫性萎缩性胃炎时维生素B12缺乏,出现恶性贫血,CD8+T细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞亦受影响,导致EN,但尚无研究可证实此假说,需要更多研究阐释EN与萎缩性胃炎或维生素B12缺乏的相关性。

2. 白塞病:EN是白塞病的一种常见皮肤表现,据报道可见于15%~78%的白塞病患者。白塞病中EN的表现与经典的EN类似,但红斑和水肿更为严重;另外,虽然受累部位也以双下肢为主,但全身其他部位也可出现EN皮损^[24]。抗

血管内皮细胞抗体(AECA)是一种目前广泛应用的白塞病诊断性标记物(敏感性26%~48%,特异性42%~68%),白塞病患者血清中的AECA水平通常升高,而具有EN表现的白塞病患者AECA水平升高更为显著。抗微管蛋白 α -1c自身抗体是最近通过分析白塞病患者循环免疫复合物成分而发现的新型诊断性抗体,其敏感性、特异性均强于AECA,还可反映疾病活动度与血管损害程度,同时与深静脉血栓、EN等并发症密切相关,具有良好的应用前景^[25]。未来继续对患者循环免疫复合物成分进行深入研究有望发现更多有提示或诊断意义的标记物,进一步解释白塞病及EN的病因及发病过程。

3. 大动脉炎:2.8%~28%的大动脉炎患者存在皮肤受累,部分皮肤表现可能直接与大血管阻塞相关,如单侧雷诺现象、肢端坏疽或单侧杵状指,而其他皮肤表现则通常被认为与系统性血管炎症相关。在欧洲和北美地区,急性炎性结节或EN样皮损为大动脉炎患者最常见的皮肤表现,也可出现亚急性、上覆溃疡的结节状皮损,对这些皮损进行活检可显示真皮或皮下中等大小的小动脉的肉芽肿性或坏死性血管炎,血管外坏死性肉芽肿以及间隔性或小叶性脂膜炎。此类结节可出现在病程中任何阶段,而且所在位置与受累血管无关^[26]。我国一项关于大动脉炎合并皮肤黏膜损害的研究结论与此相似,7.8%的大动脉炎患者存在大动脉炎相关皮肤黏膜损害,EN为仅次于口腔溃疡的第二常见表现(24%),皮下结节居第三位(16%);共对2例EN进行活检,病理表现均为脂膜炎,其中1例存在肉芽肿;皮下结节活体组织检查3例,病理学表现为小血管炎及肉芽肿。另外,此项研究也表明,包括EN在内的皮肤黏膜损害与大动脉炎病情活动密切相关,高达82%的患者出现皮肤黏膜损害时大动脉炎病情活动^[27]。

4. 恶性肿瘤:恶性肿瘤相关EN常与非实体瘤^[28]有关,有时可作为副肿瘤综合征的一种早于肿瘤本身得以诊断,而在有恶性肿瘤病史的患者中,EN有时标志着肿瘤的复发。副肿瘤性EN的形成机制目前未完全,仅推测与恶性肿瘤影响免疫系统有关。与其他原因引起的EN不同,副肿瘤性EN大多持续时间更长或长期呈现慢性复发趋势,常规治疗效果不佳,可伴有发热、体重降低等全身症状或其他消耗症状,必要时需结合详尽病史、查体和与患者年龄及既往史相匹配的肿瘤筛查检查明确诊断。脂肪酶分泌过多综合征(LHS)是一种罕见(<15%)而特殊的副肿瘤综合征,仅由胰腺腺泡细胞癌引起,在合并肝转移的胰腺癌病例中更多见。在LHS中肿瘤细胞将腺泡酶(脂肪酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶)释放入血,通过循环进入皮下组织发挥消化作用,出现EN样表现的皮肤损害,骨、关节也可受累。皮肤损害是LHS的主要特征,多表现为红色至紫褐色的皮下痛性结节,与经典的EN皮损类似,其最常见部位为小腿,尤其是压力较高的胫前部位,但全身皮肤包括躯干甚至头皮均可受累,皮肤活检病理表现为脂膜炎。随着时间的推移,EN样皮损可逐渐消退、纤维化或囊性变。值得注意的是,虽然在胰腺炎(无

胰腺肿瘤证据)中也有脂肪酶分泌过多的现象,也可出现 EN 及其他脂膜炎表现,但并非副肿瘤综合征,故不能称其为 LHS,但无论如何,对于存在类似临床表现的患者应注意筛查胰腺恶性肿瘤^[29]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Porges T, Shafat T, Sagy I, et al. Clinical, epidemiological, and etiological changes in erythema nodosum [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(12): 770-772.
- [2] Chen S, Chen J, Chen L, et al. Mycobacterium tuberculosis infection is associated with the development of erythema nodosum and nodular vasculitis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62653. DOI: 10.1371/journal.pone.0062653.
- [3] Ozbacivan O, Akarsu S, Avci C, et al. Examination of the microbial spectrum in the etiology of erythema nodosum: a retrospective descriptive study [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017(8139591). DOI: 10.1155/2017/8139591.
- [4] Yotsu R, Mii S, Hayashi R, et al. Erythema nodosum associated with *Yersinia enterocolitica* infection [J]. *J Dermatol*, 2010, 37(9): 819-822. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00892.x.
- [5] Polat M, Karapinar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(7): 770-774. DOI: 10.1111/ced.13548.
- [6] Kelati A, Meziane M, Soughi M, et al. Erythema nodosum due to tinea [J]. *Arch Pediatr*, 2016, 23(7): 727-730. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.04.014.
- [7] Maurer TA. Dermatologic manifestations of HIV infection [J]. *Top HIV Med*, 2005, 13(5): 149-154.
- [8] Youssef S, Hammami H, Cheffai S, et al. Unilateral erythema nodosum and homolateral cutaneous leishmaniasis [J]. *Med Mal Infect*, 2009, 39(9): 739-740. DOI: 10.1016/j.medmal.2009.02.005.
- [9] Humbert P, Guichard A, Bennani I, et al. *Giardia duodenalis* and its involvement in skin diseases [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2017, 144(11): 676-684. DOI: 10.1016/j.annder.2017.08.002.
- [10] Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to mycoplasma pneumoniae infection on the basis of possible pathogenesis [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7(23). DOI: 10.3389/fmicb.2016.00023.
- [11] Greco F, Catania R, Pira AL, et al. Erythema nodosum and mycoplasma pneumoniae infections in childhood: further observations in two patients and a literature review [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(4): 274-277. DOI: 10.14740/jocmr2011w.
- [12] Sakuma H, Niiyama S, Amoh Y, et al. Chlamydia pneumoniae infection induced nodular vasculitis [J]. *Case Rep Dermatol*, 2011, 3(3): 263-267. DOI: 10.1159/000335377.
- [13] Borsje A, van der Reijden W, Soetekouw R. Lymphogranuloma venereum presenting with erythema nodosum [J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27(14): 1354-1355. DOI: 10.1177/0956462416646294.
- [14] Meriglier E, Asquier L, Roblot F, et al. A case of Q fever with erythema nodosum [J]. *Infection*, 2018, 46(1): 127-129. DOI: 10.1007/s15010-017-1058-4.
- [15] Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2013, 14(3): 215-222. DOI: 10.1007/s40257-013-0024-x.
- [16] Mossner R, Zimmer L, Berking C, et al. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: Report on 16 new cases and review of the literature [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(9): 1797-1806. DOI: 10.1111/jdv.13039.
- [17] Mackin AG, Pecan PE, Dinsmore AL, et al. Inflammatory side effects of BRAF and MEK inhibitors [J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(5): 522-526. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000599.
- [18] Choi ME, Lee KH, Won CH, et al. A case of erythema nodosum-like panniculitis induced by nivolumab in a patient with oesophageal cancer [J]. *Australas J Dermatol*, 2019, 60(2): 154-156. DOI: 10.1111/ajd.12970.
- [19] Tetzlaff MT, Jazaeri AA, Torres-Cabala CA, et al. Erythema nodosum-like panniculitis mimicking disease recurrence: a novel toxicity from immune checkpoint blockade therapy-Report of 2 patients [J]. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(12): 1080-1086. DOI: 10.1111/cup.13044.
- [20] Dalmau-Carola J. Erythema nodosum, a "red flag" during anti-TNF therapy [J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(4): 493-494. DOI: 10.1111/1756-185X.12136.
- [21] Vavricka SR, Galvan JA, Dawson H, et al. Expression patterns of TNFalpha, MAdCAM1, and STAT3 in intestinal and skin manifestations of inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(3): 347-354. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx158.
- [22] Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, et al. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: a systematic review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(3): 394-412. DOI: 10.1007/s12016-017-8649-9.
- [23] Eugenio G, Tavares J, Ferreira JF, et al. Unusual association between erythema nodosum and autoimmune atrophic gastritis [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: 2236. DOI: 10.1136/ber-2017-223638.
- [24] Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(1): 57-65. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1205486.
- [25] Cheng Y, Zhao X, Chen Y, et al. Circulating immune complexome analysis identified anti-tubulin-alpha-1c as an inflammation associated autoantibody with promising diagnostic value for Behcet's Disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199047. DOI: 10.1371/journal.pone.0199047.
- [26] Chasset F, Frances C. Cutaneous Manifestations of medium-and large-vessel vasculitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(3): 452-468. DOI: 10.1007/s12016-017-8612-9.
- [27] 李贤光, 王立, 张璇, 等. 大动脉炎合并皮肤黏膜损害的临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(8): 549-551. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-7480.2013.08.011.
- [28] Ma LL, Han SX, Fang MY. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma arising from a long-standing erythema nodosum: a case report [J]. *Medicine*, 2018, 97(49): e13211. DOI: 10.1097/MD.00000000000013211.
- [29] Taskin OC, Adsay V. Lipase hypersecretion syndrome: a distinct form of paraneoplastic syndrome specific to pancreatic acinar carcinomas [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36(4): 240-245. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.07.001.

(收稿日期:2019-09-15)

(本文编辑:刘小梅)