

# 天疱疮并发自身免疫性甲状腺疾病影响因素的研究进展

许银德, 李晓岚\*

昆明医科大学第二附属医院皮肤性病科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘要

天疱疮作为自身抗体介导的自身免疫性大疱性疾病, 除皮肤与黏膜受累外, 越来越多证据提示其可与其他自身免疫病呈聚集或共病现象。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是最常见的器官特异性自身免疫病之一, 部分研究显示天疱疮患者甲状腺功能异常及甲状腺自身抗体阳性率升高, 提示二者可能共享一定的免疫遗传背景与触发因素。现有证据认为, 遗传易感、环境暴露、免疫调控失衡以及性激素差异, 可能在天疱疮并发AITD的发生具有协同作用, 临床治疗因素对天疱疮和AITD也具有潜在影响。本文围绕上述影响因素作一综述, 以期对两者共病机制阐释和临床风险识别提供参考。

## 关键词

天疱疮, 自身免疫性甲状腺疾病, 影响因素

# Research Progress on the Influencing Factors of Pemphigus Complicated with Autoimmune Thyroid Disease

Yinde Xu, Xiaolan Li\*

Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

## Abstract

Pemphigus is an autoantibody-mediated autoimmune blistering disease that primarily affects the skin

\*通讯作者。

文章引用: 许银德, 李晓岚. 天疱疮并发自身免疫性甲状腺疾病影响因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 110-119. DOI: [10.12677/acm.2026.1641231](https://doi.org/10.12677/acm.2026.1641231)

and mucous membranes. Increasing evidence suggests that pemphigus is frequently associated with other autoimmune disorders, reflecting a tendency toward autoimmune clustering or comorbidity. Autoimmune thyroid disease (AITD) is one of the most common organ-specific autoimmune diseases. Several studies have reported a higher prevalence of thyroid dysfunction and thyroid autoantibody positivity in patients with pemphigus, suggesting that the two conditions may share common immunogenetic backgrounds and triggering factors. Current evidence indicates that genetic susceptibility, environmental exposure, immune dysregulation, and sex hormone differences may act synergistically in the development of pemphigus complicated with AITD. In addition, therapeutic factors used in clinical practice may also exert potential effects on both pemphigus and AITD. This review summarizes the above influencing factors, aiming to provide insights into the mechanisms underlying their comorbidity and to improve clinical risk identification.

## Keywords

Pemphigus, Autoimmune Thyroid Disease, Influencing Factors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

天疱疮(pemphigus)是一组自身抗体介导、以表皮或黏膜内棘层松解为特征的自身免疫性大疱性疾病,临床上以寻常型天疱疮(pemphigus vulgaris, PV)最为常见。PV 发病率在每年 1~5/100 万左右,虽然属于罕见病,但由于病程迁延、复发率较高,若疾病控制不佳可严重影响患者生活质量,甚至会危及生命[1]。其核心发病机制是产生针对桥粒芯糖蛋白(desmoglein, Dsg) 1 和 Dsg3 的致病性 IgG 自身抗体,导致角质形成细胞间黏附丧失,诱发棘层松解[2]。近年来研究发现,天疱疮并非单一器官受累的孤立性疾病,除皮肤黏膜受累外,还更倾向合并其他自身免疫性疾病[3]。

自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease, AITD)包括桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)和 Graves 病(Graves' disease, GD)等,是最常见的器官特异性自身免疫疾病。其致病机理涉及 HLA 相关的遗传易感、T 细胞免疫耐受破坏和 B 细胞异常活化,导致甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与甲状腺球蛋白抗体(TgAb)等自身抗体产生,并导致不同的临床表型(如甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进或抗体阳性状态等)[4]。AITD 在人群中的总体患病率较高,且女性明显多见[4]。

在“自身免疫素质(autoimmune diathesis)”或“多发自身免疫(polyautoimmunity)”理论框架下,不同自身免疫疾病之间的共病现象逐渐受到重视。有研究表明,约 25% 的 PV 患者可能合并其他自身免疫疾病[5]。既往多项研究及系统综述提示,天疱疮患者合并 AITD 的风险升高,甲状腺自身抗体阳性率亦显著高于普通人群[6]-[8]。Zeng 等的系统评价与 Meta 分析表明,天疱疮患者发生甲状腺疾病的风险显著增加[6]。Kridin 等基于大数据分析亦发现,自身免疫性大疱病与甲状腺疾病之间存在统计学相关性[7]。

然而,目前关于天疱疮并发 AITD 的研究多集中于流行病学关联与血清学检测结果,对于其发生的影响因素与潜在机制尚缺乏系统总结。因此,本文将从遗传因素、环境因素、免疫因素以及性激素等多个方面,对天疱疮并发 AITD 可能的影响因素进行综述,以期后续机制研究和临床风险评估提供参考。

## 2. 遗传因素

在临床上,不同的疾病中可能存在共同的遗传因素,这是自身免疫性疾病易感性的基础。现有研究表

明, 天疱疮在遗传易感背景上与 AITD 有一定程度的重叠, 其中人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA) II 类基因区域是两类疾病共同易感位点中最重要且证据最为一致的[9]。HLA 多态性是很多疾病的关键遗传因素。HLA 分子在抗原呈递及免疫应答中发挥关键作用。其多态性可影响抗原肽与 T 细胞受体的结合, 从而改变免疫耐受状态并促进自身免疫反应的发生。因此, 几乎所有的自身免疫性疾病都和 HLA 相关。

在天疱疮中, HLAI 类等位基因与疾病的发生密切相关。一项 Meta 分析显示, HLA-DRB1\*04 及 DRB1\*14 与 PV 发病风险显著增加相关, 而部分等位基因可能具有保护作用[10]。相关遗传学综述进一步指出, PV 的遗传风险主要由 HLAI 类区域驱动, 尤其是 DR/DQ 位点可能通过影响桥粒抗原呈递及自身抗体形成, 参与疾病的发生与发展[11]。

AITD 同样表现出显著的 HLA 关联性。有研究显示, HLA-DR3 相关单体型及 DR4 相关背景与 GD 及 HT 的发生密切相关[12]。HLAI 类分子可能通过影响甲状腺自身抗原的呈递及 T 细胞免疫耐受阈值, 促进甲状腺自身免疫反应的发生[4]。

值得注意的是, DR4 相关 HLA 背景在天疱疮与 AITD 中均被反复报道为风险因素, 提示两种疾病可能共享部分抗原呈递异常机制[4] [11]。此外, 有学者发现同时携带 PV 相关 HLA 等位基因 DRB1\*0402 和 DQB1\*0503, 或单独携带 DQB1\*0503 的患者, 具有更低的 TPOAb 水平, 而缺乏这些等位基因表达或单独携带 DRB1\*0402 的患者, TPOAb 水平更高, 这说明 DQB1\*0503 的缺失可能使患者更容易产生 TPOAb [9], 而 TPOAb 的升高与 AITD 的发病关系密切。这一研究进一步支持两种疾病可能具有共同遗传易感基础。综上所述, 人类白细胞抗原(HLA)复合体, 特别是 II 类基因, 是构成天疱疮与自身免疫性甲状腺疾病(AITD)遗传易感性的关键环节。

### 3. 环境因素

#### 3.1. 维生素 D

维生素 D 不仅参与骨代谢, 还在免疫调节中发挥重要作用。维生素 D 受体在多种免疫细胞中均有表达, 包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞及树突状细胞等[13]。维生素 D 通过与维生素 D 受体的结合, 影响免疫细胞, 对机体的自身免疫发挥调节作用。活性维生素 D 具有调节淋巴细胞增殖和分化的作用, 有助于保持免疫细胞间的平衡, 形成适当的免疫耐受。而缺乏维生素 D 会造成免疫细胞的失调, 从而导致自身免疫反应的发生[14]。

25-羟维生素 D [25(OH)D]是维生素 D 在体内的主要存在形式。有研究表明, 与健康对照组相比, 天疱疮患者血清中 25(OH)D 水平显著降低, 且 25(OH)D 水平越低, 天疱疮的病情也越严重[15]。此外, 也有大量研究表明, 维生素 D 缺乏或不足会增加 HT 和 GD 在内的自身免疫性甲状腺疾病的发病率[16], 并使甲状腺自身抗体阳性的风险增加大约 2 倍[14]。有研究发现, HT 患者的血清 25(OH)D 水平与 TSH 水平之间呈现负相关关系, 而与 FT3 和 FT4 水平则呈正相关[17], 维生素 D 可能对 HT 患者的甲状腺功能产生积极影响。不同病情进展阶段的 GD 患者, 其维生素 D 水平也存在差异。与缓解期 GD 患者相比, 活动期 GD 患者血清维生素 D 水平更低[18]。同时, TRAb 阳性的 GD 患者血清 25(OH)D 水平也显著低于健康对照组和 TRAb 阴性的 GD 患者, 且 TRAb 阳性的 GD 患者血清 25(OH)D3 水平与 TRAb 滴度呈负相关[19]。表明维生素 D 可能对改善 AITD 患者病情有帮助, 并降低甲状腺自身抗体的滴度。

因此, 维生素 D 缺乏可能通过促进促炎性 T 细胞亚群活化及增强 B 细胞自身抗体生成, 从而在遗传易感个体中增加天疱疮和 AITD 自身免疫反应的发生风险。

#### 3.2. 病毒感染

病毒感染被认为是诱发多种自身免疫疾病的重要环境因素。单纯疱疹病毒(HSV)是最早发现的人类

疱疹病毒, 通常易感染人类皮肤及黏膜组织, 其临床特征为皮肤或黏膜上出现成簇分布小水疱, 破溃后可形成糜烂面, 容易反复发作[20]。既往研究表明, 天疱疮患者合并 HSV 感染的发生率较高, 在其病变皮肤及黏膜组织中, 检出 HSV 感染的阳性率在 13.04%~45.8% 之间[21]。HSV 已被证实与天疱疮发病相关, HSV 应激活后可以通分子模拟(molecular mimicry)诱导抗 Dsg 抗体的产生, 从而启动天疱疮的自身免疫发病过程[22]。进一步的临床研究发现, HSV 感染的天疱疮患者往往伴随更高的疾病活动评分及更短的复发间期[23], 提示 HSV 病毒感染可能与天疱疮病情恶化相关。在 AITD 中, 也有研究发现, HT 患者甲状腺细胞中 HSV 的 DNA 载量较高[24], 并且 HSV 在其甲状腺细针抽吸液和外周血单核细胞中存在转录状态[25], 提示病毒感染可能参与甲状腺自身免疫反应的发生。以上研究提示, 病毒感染可能通过诱导异常免疫反应或促进自身抗原暴露, 在天疱疮与 AITD 共病的发生中发挥一定作用。

### 3.3. 肠道菌群

肠道菌群在维持免疫稳态及调节免疫耐受中发挥重要作用, 肠道菌群失调与多种自身免疫性疾病密切相关。研究发现, 天疱疮患者的肠道菌群多样性降低, 厚壁菌门与拟杆菌门比例失衡, 且普氏菌丰度与抗 Dsg1 抗体滴度正相关[26]。AITD 患者则表现为乳酸杆菌和双歧杆菌减少[27], 并且一项双向孟德尔随机化研究也证实, 肠道菌群紊乱与 AITD 存在因果关系(OR 1.32,  $p = 0.003$ ) [28]。两种疾病肠道菌群的失衡均伴随产短链脂肪酸(SCFAs)能力的下降, 抑制调节性 T 细胞(Treg)的分化与功能, 而 Treg 功能受损将直接导致效应 T 细胞(如 Th1、Th17)的失控活化和自身反应性 B 细胞的过度增殖, 从而产生自身抗体造成组织损伤。因此, 肠道菌群失调可能通过影响 Treg 细胞功能及免疫稳态, 促进天疱疮及 AITD 自身免疫反应的发生。

### 3.4. 吸烟

吸烟对自身免疫性疾病的影响具有双向性。在天疱疮中, 有研究显示吸烟是与天疱疮发病有关的重要环境因素之一[29]。但是也有学者发现, 吸烟能降低天疱疮的患病风险, 其可能通过香烟中尼古丁的抗炎效应发挥作用; 而戒烟可短期内加重天疱疮患者病情[30]。在 AITD 中, 一方面吸烟可显著增加 GD 发病风险, 尤其与甲状腺相关性眼病进展有关[31]; 另一方面, 吸烟则与 HT 患者甲状腺功能减退风险降低相关, 且剂量依赖效应明显, 每日>20 支者保护作用更强[32]。由此可见, 吸烟对天疱疮和 AITD 的影响较为复杂, 呈现双向性, 但是鉴于吸烟对人体全身健康的广泛危害, 其在天疱疮和 AITD 中的作用仍需更多的研究来确定。

## 4. 免疫因素

### 4.1. CD4<sup>+</sup> T 细胞

T 淋巴细胞, 特别是 CD4<sup>+</sup> T 细胞及其亚群的失衡, 是驱动天疱疮与 AITD 发生发展的核心免疫学机制。在多种细胞因子和信号通路的调控下, CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为不同亚类 T 细胞, 包括 Th1、Th2、Th17、Treg、Th22 和 Tfh 等细胞, 各亚群间相互作用, 保持机体免疫动态平衡[33]。在天疱疮和 AITD 患者中, 这种平衡被打破, 向促炎症和自身免疫反应的方向偏移。

#### 4.1.1. Th1/Th2 细胞

Th1 细胞主要产生干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2 (IL-2) 等细胞因子, 介导细胞免疫反应。而 Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等细胞因子, 介导体液免疫反应。在天疱疮中, 尽管致病抗体是体液免疫的产物, 但 T 细胞的辅助作用也至关重要。近年研究发现, Th1 与 Th2 细胞均可参与天疱疮的发病过程, PV 患者外周血中检出 Dsg3 特异性 Th1 和 Th2 细胞, 且 Th2 细胞计数与抗 Dsg3 滴度呈正相

关[34]。Liu 等[35]的研究也表明, PV 患者 miR-338-3p 过表达可能通过诱导 Th1、Th2 细胞分化失衡, 加剧 PV 患者的病情进展。在 HT 中, Th1 细胞及其分泌的细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-2 占主导, 介导细胞毒效应, 导致甲状腺滤泡细胞的破坏, 引起疾病的发生[36]。GD 的核心致病抗体为促甲状腺激素受体抗体 (Thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb), 其持续刺激甲状腺滤泡细胞可导致甲状腺毒症。传统观点认为 GD 偏向 Th2 型免疫反应[37], 但近年来研究显示, GD 尤其在疾病早期或活动期同样存在 Th1 和 Th17 参与, 提示其免疫模式具有动态演变特点[38]。以上研究提示, Th1 与 Th2 细胞及其分泌的细胞因子是天疱疮与 AITD 共患的重要影响因素。

#### 4.1.2. Th17/Tregs 细胞

Th17 细胞通过分泌 IL-17、IL-21、IL-22 等促炎性细胞因子, 在募集中性粒细胞、加重组织炎症中起关键作用。Treg 细胞则通过分泌 IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等抑制性细胞因子, 维持免疫耐受。Th17/Treg 的失衡已成为多种自身免疫病的共同特征。在天疱疮患者中, 可以观察到外周血 Th17/Treg 比例的显著失衡, 表现为 Th17 细胞数量增加而 Treg 细胞数量减少[39]。且 Th17/Treg 比例失衡与天疱疮患者疾病活动度密切相关, 活动期患者 Th17 相关细胞因子(IL-17, IL-21)水平升高, 而 Treg 相关功能受损。在 AITD 中, Th17/Treg 失衡也被认为是发病的关键因素, Th17 细胞分泌的 IL-17 可促进炎性介质分泌和 T 细胞增殖, 导致甲状腺组织炎性反应、甲状腺自身抗体产生和继发性组织损伤[40]。HT 患者外周血中, Th17 细胞比例增加, 而 Treg 细胞功能受损, 无法有效抑制自身免疫反应, 导致病情进展[36]。因此, Th17/Treg 细胞比例的失衡可能是连接天疱疮和 AITD 共病的关键环节。

#### 4.1.3. Tfh/Tfr 细胞

滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)主要存在于淋巴器官的生发中心, 作为专门辅助 B 细胞产生高亲和力抗体的 T 细胞亚群, 在体液免疫介导的自身免疫病中发挥重要作用。有研究发现, 在天疱疮患者中, 存在 Tfh 与滤泡调节性 T 细胞(Tfr)比例的失衡, 与健康对照相比, Tfh 显著升高, Tfr 计数显著降低, 且 Tfh/Tfr 细胞比例与 Dsg 特异性 IgG 滴度呈正相关[41]。同样地, 在 AITD 患者中也存在 Tfh/Tfr 细胞的失衡, 循环 Tfh 百分比升高, 并且 Tfh 百分比也与血清甲状腺激素和甲状腺自身抗体浓度呈正相关[42]。因此, Tfh/Tfr 细胞失衡可能与天疱疮和 AITD 的共患有关。

### 4.2. BAFF/APRIL 轴

天疱疮和 AITD 都具有明显的 B 细胞/自身抗体驱动特征。最近的研究认为, B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)/增殖诱导配体(A proliferation-inducing ligand, APRIL)轴不仅促进 B 细胞成熟、存活和浆细胞分化, 还可能维持自身反应性 B 细胞克隆, 从而推动自身抗体持续生成[43]。在天疱疮领域, 有研究提示 BAFF 相关通路活化可能与疾病活动、复发以及 B 细胞再激活有关, 而 BAFF/APRIL 阻断治疗也显示出潜在应用前景[44]。与此同时, AITD 患者中 BAFF 水平亦可升高, 并与甲状腺自身抗体形成存在一定联系[45]。因此, BAFF/APRIL 轴可能通过维持自身反应性 B 细胞和促进自身抗体持续产生, 参与天疱疮与 AITD 的共病过程。

### 4.3. TPOAb

甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb)作为自身免疫性甲状腺疾病(AITD)最重要的血清学标志物之一, 在 HT 及部分 Graves 病患者中具有高度阳性率, 并参与甲状腺滤泡上皮细胞的免疫损伤过程[4]。近年来研究发现, TPOAb 不仅局限于经典甲状腺自身免疫背景, 在部分天疱疮患者中亦呈现升高趋势。国外学者报道的天疱疮患者中 TPOAb 阳性率在 22.7%至 41.5%之间[46]。国内也有研

研究发现天疱疮患者中 TPOAb 阳性率为 16%, 与对照组相比显著升高[8]。Janegova 等[47]在甲状腺自身免疫研究中指出, TPOAb 的产生与 B 细胞异常活化及持续抗原呈递有关, 这一免疫机制同样是天疱疮发病的重要环节。

因此, TPOAb 的出现可能代表一种更广泛的 B 细胞介导自身免疫易感背景, 而非单纯的器官特异性抗体, 其不仅是 AITD 的标志性抗体, 而且在天疱疮中也具有致病作用[48]。以上研究表明, TPOAb 升高不仅可以作为 AITD 的诊断标志物, 还可能反映天疱疮患者整体免疫调控失衡状态。TPOAb 是构成天疱疮与 AITD 两类疾病共病的重要免疫连接点。

## 5. 性激素

流行病学研究显示, 女性是天疱疮和自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的易感人群; 天疱疮发病的男女比例在 1:1.1 至 1:1.7 之间[2] [49]。AITD 发病的男女比例在 1.0:5.0 至 1.0:10.0 之间[50]。有研究发现, 天疱疮并发 AITD 的患者存在性别差异, 女性 PV 患者伴发 HT 的概率与男性患者相比显著增高[9]。这些性别上的差异表明, 性激素可能在天疱疮和 AITD 的发病机制中发挥重要作用。雌激素可调节所有 T 淋巴细胞亚群, 包括 CD4<sup>+</sup> T 细胞(Th1、Th2、Th17 和 Treg)和 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 其水平的变化会影响自身免疫[51]。尽管目前为止尚未有研究表明雌激素和天疱疮之间的直接关系, 但在临床中发现天疱疮在围绝经期女性中较为常见, 这可能与更年期雌激素水平波动有关。现有研究已明确雌激素与 AITD 的发病关系较为密切, AITD 患者中的雌激素受体表达升高[52]。这些结果表明, 雌激素可能与天疱疮和 AITD 的发病机制有关, 并可能导致两种疾病的共同发生。

## 6. 治疗因素对天疱疮并发 AITD 的潜在影响

近年来, 治疗因素在天疱疮并发 AITD 中的潜在作用逐渐受到关注。尤其是临床常用的系统性糖皮质激素、免疫抑制剂以及靶向 B 细胞生物制剂, 不仅影响天疱疮本身的疾病活动度, 也可能对伴发的甲状腺自身免疫状态及甲状腺功能产生一定影响。

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是靶向 CD20 的单克隆抗体, 可通过清除 B 细胞抑制自身抗体产生。近年来 RTX 已被推荐为中重度天疱疮的一线治疗方案之一[53]。随机对照研究显示, RTX 联合短程糖皮质激素治疗在诱导完全缓解及减少长期激素依赖方面显著优于传统高剂量糖皮质激素治疗方案, 并可减少严重不良事件的发生[54]。从 AITD 角度看, B 细胞在甲状腺自身免疫反应中同样发挥重要作用。已有研究提示, RTX 在部分 GD 患者中可能通过降低促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)水平而延长疾病缓解期[55]。此外, 在活动性 Graves 眼病中, RTX 亦可减轻炎症反应和临床症状[56], 提示 B 细胞清除可能对部分甲状腺自身免疫反应产生抑制作用。然而, 目前关于 RTX 对 HT 的疗效证据仍较有限, 多数研究仍停留在病例报道阶段[57]。因此, 在天疱疮并发 AITD 的患者中, RTX 在控制天疱疮皮肤黏膜病变的同时是否能够使伴发的 AITD 同步获益, 目前仍缺乏直接证据, 有待未来更大样本的前瞻性研究进一步验证。

另一方面, 长期糖皮质激素治疗亦可能影响甲状腺轴功能。研究表明, 糖皮质激素可在下丘脑或垂体水平抑制促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)分泌, 其机制可能与抑制促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)表达有关[58]。在临床上, 大剂量或长期糖皮质激素应用可导致 TSH 水平降低, 并可能伴随血清 T3 和 T4 水平的轻度下降, 从而干扰甲状腺功能检测结果的解释[59]。因此, 在接受系统性糖皮质激素治疗的天疱疮患者中, 若怀疑存在 AITD, 应结合 FT3、FT4、TPOAb、TgAb 以及甲状腺超声等多项指标综合判断, 而不宜仅依据单次 TSH 水平进行诊断, 以避免误诊或漏诊。

## 7. 结语

综上所述, 现有研究表明天疱疮与自身免疫性甲状腺疾病之间存在统计学相关性, 天疱疮患者中的甲状腺自身抗体阳性率升高。遗传层面, HLAII 类区域构成两病最为一致的共同易感基础, 其可能通过影响抗原呈递及免疫反应促进共病发生。环境因素如维生素 D 缺乏、病毒感染及肠道菌群失衡, 可能在遗传易感背景下触发或加剧自身免疫反应导致共病风险升高。免疫机制方面, CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群失衡、B 细胞异常活化及自身抗体谱扩展, 构成连接两病的重要免疫学因素。天疱疮与 AITD 发病的性别差异, 提示性激素可能是两者共病的潜在影响因素。此外, 临床治疗因素亦可能影响天疱疮并发 AITD 的识别与演变。B 细胞靶向治疗在控制天疱疮的同时, 是否能够改善伴发 AITD 仍缺乏直接证据; 而长期糖皮质激素治疗则可能通过抑制下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴影响甲状腺功能检测结果的判读。因此, 未来研究不仅需要进一步阐明两者的共病机制, 还应关注不同治疗策略对甲状腺自身免疫状态及甲状腺功能转归的影响。

总之, 通过本文的综合分析, 希望能为未来天疱疮并发 AITD 的进一步研究提供有效的参考。鉴于天疱疮与自身免疫性甲状腺疾病的相关性, 皮肤科医师在天疱疮患者的诊治中应注意完善甲状腺功能及甲状腺相关自身抗体的检测, 以便对潜在的 AITD 患者进行早期诊断和对症治疗, 有助于优化天疱疮患者的疾病管理, 改善预后。

## 参考文献

- [1] Porro, A.M., Seque, C.A., Ferreira, M.C.C. and Enokihara, M.M.S.E.S. (2019) Pemphigus vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **94**, 264-278. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011>
- [2] Spindler, V., Eming, R., Schmidt, E., Amagai, M., Grando, S., Jonkman, M.F., et al. (2018) Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *Journal of Investigative Dermatology*, **138**, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.022>
- [3] Bardazzi, F., Rucci, P., Rosa, S., Loi, C., Iommi, M. and Altobrando, A.D. (2021) Comorbid Diseases Associated with Pemphigus: A Case-Control Study. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **19**, 1613-1619. <https://doi.org/10.1111/ddg.14595>
- [4] Lee, H.J., Li, C.W., Hammerstad, S.S., Stefan, M. and Tomer, Y. (2015) Immunogenetics of Autoimmune Thyroid Diseases: A Comprehensive Review. *Journal of Autoimmunity*, **64**, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
- [5] Leshem, Y.A., Katzenelson, V., Yosipovitch, G., David, M. and Mimouni, D. (2011) Autoimmune Diseases in Patients with Pemphigus and Their First-Degree Relatives. *International Journal of Dermatology*, **50**, 827-831. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04818.x>
- [6] Zeng, L., Huang, X., Yao, Y. and Zhang, G. (2023) Pemphigus and Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Inflammation*, **21**. <https://doi.org/10.1177/1721727x231177815>
- [7] Kridin, K., Hübner, F., Linder, R. and Schmidt, E. (2022) The Association of Six Autoimmune Bullous Diseases with Thyroid Disorders: A Population-Based Study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **36**, 1826-1830. <https://doi.org/10.1111/jdv.18266>
- [8] Wang, H., Yang, Y., Hu, J., Zhang, L., Cai, Y., Guo, H., et al. (2021) Serum Detection of Anti-Thyroid Peroxidase and Anti-Thyroglobulin Antibodies in Chinese Patients with Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus and Literature Review. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 653356. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653356>
- [9] Seiffert-Sinha, K., Khan, S., Attwood, K., Gerlach, J.A. and Sinha, A.A. (2018) Anti-Thyroid Peroxidase Reactivity Is Heightened in Pemphigus Vulgaris and Is Driven by Human Leukocyte Antigen Status and the Absence of Desmoglein Reactivity. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 625. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00625>
- [10] Yan, L., Wang, J. and Zeng, K. (2012) Association between HLA-DRB1 Polymorphisms and Pemphigus Vulgaris: A Meta-Analysis. *British Journal of Dermatology*, **167**, 768-777. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11040.x>
- [11] Vodo, D., Sarig, O. and Sprecher, E. (2018) The Genetics of Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article 226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00226>
- [12] Simmonds, M.J. (2013) GWAS in Autoimmune Thyroid Disease: Redefining Our Understanding of Pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 277-287. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.56>

- [13] Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., *et al.* (2021) Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 574967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>
- [14] Vrysis, C., Beneki, E., Zintzaras, E. and Doxani, C. (2022) Assessment of the Reporting Quality of Randomised Controlled Trials for Vitamin D Supplementation in Autoimmune Thyroid Disorders Based on the CONSORT Statement. *Endocrine*, **80**, 346-354. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03270-x>
- [15] Moravvej, H., Mozafari, N. and Younespour, S. (2015) Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level in Patients with Pemphigus and Its Association with Disease Severity. *Clinical and Experimental Dermatology*, **41**, 142-147. <https://doi.org/10.1111/ced.12733>
- [16] Khozam, S.A., Sumaili, A.M., Alflan, M.A. and Shawabkeh, R.A.S. (2022) Association between Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus*, **14**, e25869. <https://doi.org/10.7759/cureus.25869>
- [17] Chao, G., Zhu, Y. and Fang, L. (2020) Correlation between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00004>
- [18] Rattanamusik, N., Uitrakul, S. and Charoenpiriya, A. (2023) Vitamin D Levels in Patients with Active and Remission Graves' Disease. *Medicines*, **10**, Article 41. <https://doi.org/10.3390/medicines10070041>
- [19] Zhang, H., Liang, L. and Xie, Z. (2015) Low Vitamin D Status Is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocrine Practice*, **21**, 258-263. <https://doi.org/10.4158/ep14191.or>
- [20] Rübben, A. (2020) Anale Herpes-Simplex-Virus-Infektionen. *Der Hautarzt*, **71**, 293-297. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04539-5>
- [21] 张寒梅, 冯素英. 天疱疮合并单纯疱疹病毒感染的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(6): 545-548.
- [22] Vega-Memije, M.E., García-Vázquez, F.J., Cuevas-González, J.C., Rodríguez-Lobato, E. and Aguilar-Urbano, M.A. (2015) Is There a Causal Relationship between HSV-1 and Pemphigus Vulgaris? *SpringerPlus*, **4**, Article No. 811. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1414-8>
- [23] Baum, S., Atar, I., Coster, D., Dovrat, S., Solomon, M., Sprecher, E., *et al.* (2022) Relationship between Pemphigus Vulgaris Severity and Pcr-Positive Herpes Simplex Virus. *Acta Dermato-Venereologica*, **102**, adv00703. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.917>
- [24] Mori, K. and Yoshida, K. (2010) Viral Infection in Induction of Hashimoto's Thyroiditis: A Key Player or Just a By-stander? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **17**, 418-424. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e32833cf518>
- [25] Caselli, E., Zatelli, M.C., Rizzo, R., Benedetti, S., Martorelli, D., Trasforini, G., *et al.* (2012) Virologic and Immunologic Evidence Supporting an Association between HHV-6 and Hashimoto's Thyroiditis. *PLOS Pathogens*, **8**, e1002951. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002951>
- [26] Li, S., Wu, Q., Fan, Y., Guo, F., Hu, X. and Zuo, Y. (2024) Gut Microbiome Dysbiosis in Patients with Pemphigus and Correlation with Pathogenic Autoantibodies. *Biomolecules*, **14**, Article 880. <https://doi.org/10.3390/biom14070880>
- [27] Yan, K., Sun, X., Fan, C., Wang, X. and Yu, H. (2024) Unveiling the Role of Gut Microbiota and Metabolites in Auto-immune Thyroid Diseases: Emerging Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 10918. <https://doi.org/10.3390/ijms252010918>
- [28] Fang, Y., Zhang, X., Huang, R., Liu, J. and Li, Z. (2024) Gut Microbiota and Autoimmune Thyroid Disease: A Bidirectional Mendelian Randomization Study and Mediation Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1443643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1443643>
- [29] Ruocco, V., Ruocco, E., Lo Schiavo, A., Brunetti, G., Guerrero, L.P. and Wolf, R. (2013) Pemphigus: Etiology, Pathogenesis, and Inducing or Triggering Factors: Facts and Controversies. *Clinics in Dermatology*, **31**, 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.004>
- [30] Lai, O., Recke, A., Zillikens, D. and Kasperkiewicz, M. (2018) Influence of Cigarette Smoking on Pemphigus—A Systematic Review and Pooled Analysis of the Literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, 1256-1262. <https://doi.org/10.1111/jdv.14886>
- [31] Ferrari, S.M., Fallahi, P., Antonelli, A. and Benvenega, S. (2017) Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article 50. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>
- [32] Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Sowiński, J., Wender-Ożegowska, E., Czarnywojtek, A., Brażert, J., *et al.* (2014) Wpływ palenia papierosów na tarczycę—Aktualizacja. *Endokrynologia Polska*, **65**, 54-62. <https://doi.org/10.5603/ep.2014.0008>
- [33] Khantakova, J.N. and Sennikov, S.V. (2023) T-Helper Cells Flexibility: The Possibility of Reprogramming T Cells Fate. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1284178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284178>
- [34] Araghi, F., Dadkhahfar, S., Robati, R.M., Tabary, M. and Shahidi-Dadras, M. (2022) The Emerging Role of T Cells in Pemphigus Vulgaris: A Systematic Review. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 1045-1054.

- <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00855-8>
- [35] Liu, Q., Cui, F., Wang, M., Xiong, H., Peng, X., Liang, L., *et al.* (2018) Increased Expression of MicroRNA-338-3p Contributes to Production of Dsg3 Antibody in Pemphigus Vulgaris Patients. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 550-556. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8934>
- [36] Bogusławska, J., Godlewska, M., Gajda, E. and Piekiełko-Witkowska, A. (2022) Cellular and Molecular Basis of Thyroid Autoimmunity. *European Thyroid Journal*, **11**, Article ID: e210024. <https://doi.org/10.1530/etj-21-0024>
- [37] Esfahanian, F., Naimi, E., Doroodgar, F. and Jadali, Z. (2013) Th1/Th2 Cytokines in Patients with Graves' Disease with or without Ophthalmopathy. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, **12**, 168-175.
- [38] Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, **12**, Article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- [39] Xu, R., Zhu, H., Li, W., Zhao, X., Yuan, H., Zheng, J., *et al.* (2013) The Imbalance of Th17 and Regulatory T Cells in Pemphigus Patients. *European Journal of Dermatology*, **23**, 795-802. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2177>
- [40] He, H., Jiang, Y., Qiu, J., Shen, F., Qian, D. and Meng, L. (2025) Role of Interleukin 17 and T Helper Cells 17 Cells as a New Immune Target and Signalling in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Thyroid Diseases. *Annals of Medicine*, **57**, Article ID: 2586216. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2586216>
- [41] Wang, C., Zhang, H., Liu, T., Wang, Z., Zhang, Y., Yu, G., *et al.* (2023) Circulating Tfr/Tfh Cell Imbalance May Contribute to the Immunopathogenesis of Pemphigus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **37**, e1399-e1402. <https://doi.org/10.1111/jdv.19338>
- [42] Cai, Y., Wang, Z., Liu, X., Wei, L., Li, S., Zheng, X., *et al.* (2022) The Frequency of Intrathyroidal Follicular Helper T Cells Varies with the Progression of Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 4075522. <https://doi.org/10.1155/2022/4075522>
- [43] Li, L., Shen, S., Shao, S., Dang, E., Wang, G., Fang, H., *et al.* (2025) The Role of B Cell-Activating Factor System in Autoimmune Diseases: Mechanisms, Disease Implications, and Therapeutic Advances. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1538555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1538555>
- [44] Wang, S., Liu, S., Li, S. and Zuo, Y. (2025) B-Cell-Activating Factor and a Proliferation-Inducing Ligand (BAFF/APRIL) Blockade with Telitacicept in Pemphigus Foliaceus: Two Cases. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf535>
- [45] Musledin, Ş., Circo, E. and Scrinic, O. (2025) B-Cell-Activating Factor (BAFF) Correlated with Serum Vitamin D Values—Possible Markers with a Prognostic Role in Thyroid Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 3168. <https://doi.org/10.3390/jcm14093168>
- [46] 陈丽好, 张丽娟, 张艳昕, 等. 甲状腺过氧化物酶自身抗体在寻常型天疱疮与桥本甲状腺炎共病中的作用研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2025, 60(2): 179-183.
- [47] Janegova, A., Janega, P., Rychly, B., Kuracinova, K. and Babal, P. (2015) Rola infekcji wirusem Epstein-Barr'a w rozwoju autoimmunologicznych chorób tarczycy. *Endokrynologia Polska*, **66**, 132-136. <https://doi.org/10.5603/ep.2015.0020>
- [48] Chernyavsky, A., Amber, K.T., Agnoletti, A.F., Wang, C. and Grando, S.A. (2019) Synergy among Non-Desmoglein Antibodies Contributes to the Immunopathology of Desmoglein Antibody-Negative Pemphigus Vulgaris. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 4520-4528. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.006743>
- [49] Hübner, F., Recke, A., Zillikens, D., Linder, R. and Schmidt, E. (2016) Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 2495-2498. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.013>
- [50] Ahmed, R., Al-Shaikh, S. and Akhtar, M. (2012) Hashimoto Thyroiditis. *Advances in Anatomic Pathology*, **19**, 181-186. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e3182534868>
- [51] González, D.A., Díaz, B.B., Rodríguez Pérez, M.D.C., Hernández, A.G., Chico, B.N.D. and de León, A.C. (2010) Sex Hormones and Autoimmunity. *Immunology Letters*, **133**, 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.07.001>
- [52] Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y. and Que, H. (2022) Global Prevalence and Epidemiological Trends of Hashimoto's Thyroiditis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- [53] Joly, P., Maho-Vaillant, M., Prost-Squarcioni, C., Hebert, V., Houivet, E., Calbo, S., *et al.* (2017) First-Line Rituximab Combined with Short-Term Prednisone versus Prednisone Alone for the Treatment of Pemphigus (Ritux 3): A Prospective, Multicentre, Parallel-Group, Open-Label Randomised Trial. *The Lancet*, **389**, 2031-2040. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30070-3)
- [54] Tedbirt, B., Maho-Vaillant, M., Houivet, E., Mignard, C., Golinski, M., Calbo, S., *et al.* (2024) Sustained Remission without Corticosteroids among Patients with Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy. *JAMA Dermatology*,

- 
- 160**, 290-296. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.5679>
- [55] El Fassi, D., Nielsen, C.H., Bonnema, S.J., Hasselbalch, H.C. and Hegedüs, L. (2007) B Lymphocyte Depletion with the Monoclonal Antibody Rituximab in Graves' Disease: A Controlled Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1769-1772. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2388>
- [56] Salvi, M., Vannucchi, G., Currò, N., Campi, I., Covelli, D., Dazzi, D., *et al.* (2015) Efficacy of B-Cell Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 422-431. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>
- [57] Kahara, T., Iwaki, N., Kaya, H., Kurokawa, T., Yoshida, T., Ishikura, K., *et al.* (2011) Transition of Thyroid Autoantibodies by Rituximab Treatment for Thyroid MALT Lymphoma. *Endocrine Journal*, **58**, 7-12. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-166>
- [58] Haugen, B.R. (2009) Drugs That Suppress TSH or Cause Central Hypothyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**, 793-800. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.003>
- [59] Al-Bahadili, H., Powers Carson, J., Markov, A. and Jasim, S. (2025) The Complex Web of Interferences with Thyroid Function Tests. *Endocrine Practice*, **31**, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.10.007>