

- served new family of endoplasmic reticulum membrane proteins[J]. *Genome Biol*, 2002, 3(6): 0027.1 – 0027.16
- 8 McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, *et al*. Genome – wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci[J]. *Nat Genet*, 2010, 42: 332 – 337
- 9 Laukens D, Georges M, Libiouille C, *et al*. Evidence for significant overlap between common risk variants for Crohn’s disease and ankylosing spondylitis. [J] *PLoS One*, 2010, 5: e13795 – e13795
- 10 Saleh NM, Raj SM, Smyth DJ, *et al*. Genetic association analyses of atopic illness and proinflammatory cytokine genes with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 838 – 843
- 11 Galanter J, Choudhry S, Eng C, *et al*. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1194 – 1200
- 12 David K. Breslow, Sean RC, Jonathan SW, *et al*. Orm family proteins mediate sphingolipid Homeostasis[J]. *Nature*, 2010, 1038:1048 – 1053
- 13 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic – reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*, 2008, 454: 455 – 462
- 14 Kitamura M. Biphasic, bidirectional regulation of NF – κ B by endoplasmic reticulum stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 2353 – 2364
- 15 Gerard CR, Fando C, Rubio – Moscardo F, *et al*. The asthma – associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum – mediated calcium signaling and cellular stress[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 111 – 121
- 16 Miller M, Tam AB, Cho JY, *et al*. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109:16648 – 16653
- 17 Mahn K, Hirst SJ, Ying S, *et al*. Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106: 10775 – 10780
- 18 Gern JE. Mechanisms of virus – induced asthma [J]. *Pediatr*, 2003, 142(2): 9 – 14
- 19 蒋雄斌,殷凯生,黄茂,等. 呼吸道合胞病毒感染对卵白蛋白诱导哮喘小鼠气道高反应性的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(1): 11 – 15
- 20 Makela MJ, Tripp R, Dakhama A, *et al*. Prior airway exposure to allergen increases virus – induced airway hyperresponsiveness[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 86 – 90
- 21 Hirota T, Harada M, Sakashita M, *et al*. Genetic polymorphism regulating ORM1 – like 3 (*saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 769 – 770
- 22 Smit LA, Bouzigon E, Pin I, *et al*. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 57 – 64
- 23 金哲,蔡欣,王强,等. 北京地区哮喘儿童 ORMDL3 基因表达水平、生活方式与室内空气质量的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39: 22 – 25 (收稿日期:2013 – 05 – 25)
(修回日期:2013 – 07 – 04)

SAPHO 综合征的治疗进展

李 忱 李 菁 董振华

1987 年法国学者 Chamot 首次提出用 SAPHO 描述一组包含多种血清阴性骨关节病及与其相关联的皮肤损害的临床疾病,包括滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱病(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis),伴或不伴有多病灶无菌性骨髓炎的骨炎(osteitis),目前已有超过 50 种命名来定义这类疾病。1960 年起陆续出现皮肤受损同时伴发骨损害的病例报道,皮肤损害包括掌跖脓疱病(palmoplantar pustulosis, PPP)、严重的痤疮(severe acne, SA)、化脓性汗腺炎(hidraden-

itis suppurativa)等,骨损害主要影响前上胸壁(anterior chest wall, ACW),也可以影响外周关节、骶髂关节等其他骨骼系统。至 2009 年全球文献^[1]仅报道 450 余例,欧洲报道高加索人发病率不超过 1/10000,而日本报道的发病率在 0.00144/100000,目前我国临床医生对本病认识不足,多为个例报道,发病率尚不得而知。

SAPHO 综合征的疾病分类仍是一个有争议的问题,有学者从骨活检及皮肤组织分离出痤疮丙酸杆菌(propionibacterium acnes),认为感染可能是诱因,触发机体自身非特异性的 T 细胞免疫反应异常激活,以清除致病微生物,引起持续的炎症状态,造成炎症细胞因子白细胞介素 – 1(IL – 1)、白细胞介素 – 8(IL – 8)、抗肿瘤坏死因子 – α (TNF – α)高表达,从而造成

作者单位:中国医学科学院/中国协和医科大学北京协和医院中医科(李忱、董振华),风湿免疫科(李菁)

通讯作者:李菁,电子信箱:lijing6515@pumch.cn;董振华,电子信箱:pumedzh@163.com

非特异性的炎症损伤^[2,3]。一些学者将其纳入血清阴性脊柱关节病的一部分^[4],还有学者认为该症是一种与多基因紊乱相关的自发性炎症性胃炎^[5]。

鉴于本病临床上少见,病因尚不明确,缺乏大样本的临床对照研究,对该病的治疗仍然是经验性治疗,偶有小样本的临床试验。至目前为止,缺乏统一的标准和指南,治疗的目标主要是缓解系统症状。有学者认为痤疮丙酸杆菌是致病因素,应使用抗生素治疗,也有学者参照强血清阴性脊柱关节病的治疗原则,应用非甾体抗炎药(NSAID)作为一线治疗,糖皮质激素和改变病情抗风湿药(DMARDs)作为二线治疗。近期抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂也越来越多应用到本病,并取得良好的临床疗效;也有学者尝试应用双膦酸盐治疗本病。既往也有外科手术干预的报道;在我国中医药治疗也有个例报道。本文对该症的治疗方法 & 进展做以下综述。

一、抗生素

根据痤疮丙酸杆菌感染的假说,抗生素药物的应用,特别是林可霉素、四环素类、大环内脂类药物作用下颌骨受累的患者取得了较好的临床疗效^[6]。法国和意大利的报道也指出,部分患者从抗生素治疗中获益^[7]。近期一项德国的研究发现,27 例 SAPHO 综合征患者中,14 例骨活检均发现痤疮丙酸杆菌,另外 13 例没有进行骨活检,均给予 16 周的抗生素治疗(包括阿奇霉素、克林霉素、强力霉素),16 周后发现皮肤和骨损害的活动性均明显下降。从 16~28 周停用抗生素,疾病再次复发,并且第 1 周与第 28 周比较,无统计学差异^[8]。提示应用抗生素治疗期间,病情似乎得到了控制,停用抗生素后病情复发,考虑 SAPHO 综合征可能属于需要长期治疗的炎症性关节病范畴。目前大多学者认为抗生素能减轻疾病活动,可能是由于本病自发缓解的过程,并没有证据表明抗生素在治疗本病时有明显的转折点,也不能证明其有效。目前越来越多的研究也认为本病感染可能是个诱因,真正的机制在于免疫功能异常激活,因此需要进一步的免疫抑制治疗。

二、非甾体抗炎药、糖皮质激素和改变病情抗风湿药

非甾体抗炎药通常作为一线治疗,但有至少半数的患者疼痛不能缓解,不能阻止病情进展^[7]。对于非甾体抗炎药不能控制的病例,通常需要二线治疗,包括糖皮质激素和改变病情抗风湿药。口服及关节腔内注射糖皮质激素,通常会有明显效果,但有些患

者也只是部分缓解,甚至不缓解^[7]。有些患者需要口服大剂量糖皮质激素数次才能缓解,但长期应用会引起库欣综合征等不良反应,而且在糖皮质激素减量或停药的过程中常出现复发,这类病例就需要应用改变病情抗风湿药,如甲氨蝶呤、羟基氯喹、柳氮磺吡啶、金化合物、D-青霉胺、硫唑嘌呤、来氟米特等作为二线治疗。目前已取得一定的疗效,2011 年 Zhao 等^[9]对上述药物用法和用量做了总结(表 1)。但仍有一些患者经过一、二线治疗方案无效,称为难治性 SAPHO 综合征。

表 1 应用于 SAPHO 综合征治疗的非甾体抗炎药和改变病情抗风湿药的用法及用量

药物	剂量
非甾体抗炎药	
萘普酮(萘丁美酮)	500mg, 每日 2 次
乙酰水杨酸(阿司匹林)	500~1500mg, 每日 4 次
酮基布洛芬(欧露维)	100~200mg, 每日 2 次
二氯芬酸钠(扶他林)	50~75mg, 每日 2 次
甲灭酸(宝速达尔)	250mg, 每日 4 次
吡罗昔康(费定)	10~20mg, 每日 2 次
糖皮质激素	
泼尼松	30~60mg, 每日 1 次
改变病情抗风湿药	
甲氨蝶呤	7.5~15mg, 每周 1 次
羟基氯喹	200mg, 每日 2 次
柳氮磺吡啶	1~2g, 每日 3 次
金化合物	3~6g, 每日 1 次
D-青霉胺	125~250mg, 每日 3 次
硫唑嘌呤	50~150mg, 每日 1 次
来氟米特	20~50mg, 每日 1 次

三、肿瘤坏死因子- α 拮抗剂

对于难治性 SAPHO 综合征,多主张使用抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂作为三线治疗,目前上市的类型,包括英夫利西单抗(商品名类克)、依那西普(商品名益赛普)、阿达木单抗(商品名修美乐),而且越来越多的个例报道,也印证了其疗效。2012 年 Garcovich 等^[10]总结了近年 16 篇个例报道,共有 32 例患者应用 TNF- α 拮抗剂(表 2),均取得明显疗效。目前认为 TNF- α 拮抗剂多能迅速缓解症状,Ben 等^[11]报道的 25 例 SAPHO 综合征的患者(22 例用英夫利西单抗、2 例用依那西普、1 例用阿达木单抗),治疗 1 次缓解率为 64%(16/25),治疗 2 次缓解率为 28%(7/25),但也有 TNF- α 拮抗剂治疗 SAPHO 无效的个例报道^[12]。大多数患者可以缓解骨痛,但需要持续治疗。针对骨损害,目前只有少部分

病例进行治疗前后的影像学对照,有学者认为长期应用能改善骨损害病变。但也有研究显示,即使临床疾病无活动的表现(骨痛完全缓解),并且持续应用 TNF- α 拮抗剂,骨损害还是会持续存在,甚至出现新发的骨损害^[13]。皮肤损害在治疗初期会迅速缓解,并且在多个病例中观察到了持续缓解^[11]。需要注意的是,TNF- α 拮抗剂治疗后可以出现新发皮疹,皮疹可表现为多形红斑、皮肤血管炎、青苔样皮疹、环形肉芽肿、湿疹样皮疹。意大利学者^[14]发现,

英夫利西单抗治疗 SAPHO 综合征,对掌跖脓疱病不如对骨关节改善好,甚至可加重皮疹。推测可能是因为应用 TNF- α 拮抗剂后痤疮丙酸杆菌被激活,使皮肤脓疱病加重。因此联合应用抗生素治疗,可能是合理的解决方案^[15]。此外,3 种类型的 TNF- α 拮抗剂在治疗中也存在个体化差异,也就是说,若一种 TNF- α 拮抗剂治疗效果不好,换用另一种类型治疗患者仍有可能获益。对于难治性 SAPHO 综合征,建议首选 TNF- α 拮抗剂作为三线治疗药物。

表 2 文献中 TNF- α 拮抗剂治疗 SAPHO 综合征的病例总结

治疗	n	皮肤受损(n)			骨受损(n)		治疗平均月数 (范围)
		SA	PPP	没有/其他	单病灶	多病灶	
英夫利西单抗	24	4	15	5	12	12	9 个月(2.5~33 个月)
依那西普	5	2	1	2	2	3	12 个月(1~42 个月)
阿达木单抗	3	0	2	1	1	2	15 个月(10~24 个月)
总数	32	6	18	8	15	17	10 个月(1~42 个月)

PPP. 掌跖脓疱病;SA. 严重的痤疮

四、双膦酸盐

SAPHO 综合征由于存在骨炎、滑膜炎、骨肥厚等表现,提示病程中存在高速率的骨重塑。研究证实双磷酸盐具有抑制骨吸收及抗炎的作用:一方面,双磷酸盐具有高亲和力的骨矿化机制和持久、强效的抗破骨细胞的作用;另一方面,体外实验证明,双磷酸盐能减少促炎性细胞因子,如白介素 1 β 、TNF- α 和白介素 6 的分泌。一些小样本的研究显示,静脉应用双磷酸盐,特别是氨基二磷酸二钠(pamidronate),可以有效缓解骨痛。2009 年 Colina 等^[16]对氨基二磷酸二钠治疗 SAPHO 综合征进行了总结(表 3),总结了 67 例 SAPHO 综合征的患者,应用双磷酸盐治疗骨损害的

缓解率为 80.6%,并推荐在治疗难治性 SAPHO 综合征时,给予氨基二磷酸二钠 60mg/d,连续 3 天的静脉注射,多数患者对治疗反应很快,个别患者需要重复治疗。对于骨重塑的指标,特别是血清骨胶原 C 末端肽(serum cross laps,sCTX),在治疗前水平升高,治疗中有显著的下降,可能是治疗反应良好的表现^[17]。有意思的是,在双磷酸盐治疗过程中,皮肤的损害也会好转^[11],但也有不一致的报道^[16]。对于静脉注射双磷酸盐的 SAPHO 综合征患者,可能出现的药物不良反应包括发热、流感样症状,甚至出现肾功能受损,近期有研究表明口服双磷酸盐同样有效^[18]。

表 3 文献中双磷酸盐治疗 SAPHO 综合征的病例总结

第一作者/年份(年)	病例数(n)	皮肤受累情况(n)	骨损害改善(n)	皮肤受累改善情况	到持续缓解时间
Bouvier/1993	2	不详	2/2	不详	不详
Collange/1996	2	不详	2/2	不详	不详
VanDoornum/2000	2	2	2/2	不详	迅速缓解
Guignard /2002	5	5	4/5	不详	不详
Courtney/ 2002	1	1	1/1	不详	6 个月后缓解
Marshall/2002	1	1	1/1	无改善	5 个月后缓解
Crisp/2003	1	不详	1/1	不详	不详
Susanto /2003	1	1	1/1	明显改善	迅速缓解
Amital /2004	10	10	9/10	明显改善	不详
Kerrison/2004	7	5	7/7	不详	迅速缓解
Valls - Roc/2005	6	不详	3/6	不详	不详
Solau - Gervais/2005	13	6	7/13	不详	3 个月后缓解
Tehrani/2005	1	1	1/1	明显改善	不详
Kuhn/2007	1	1	1/1	无改善	不详
Colina/2009	14	13	12/14	无改善	迅速缓解
总计	67		54/67	(骨损害改善率 80.6%)	

五、中医药

中医对本病的报道尚不多,多数学者认为气血失和,湿热毒邪浸淫肌肤,发为脓疱疮^[19,20]流注关节导致关节肿痛。治疗上多以清热利湿,凉血解毒为大法。董振华教授依据经络理论认为,SAPHO 综合征的骨关节病变主要累及前上胸壁、颈背、脊柱和骶髂关节等部位,均为太阳经和少阳经循行部位,认为病机为太少两感、营卫气血失调,方用柴胡桂枝汤和解枢机、调和营卫、通利气血取得了一定疗效。本文作者报道了笔者医院收治的 12 例 SAPHO 综合征,其中 4 例患者曾加用中药治疗,症状均有所改善,提示中药有望作为本病治疗的新方法^[21]。

六、外科手术

既往很多 SAPHO 综合征的患者进行了外科手术治疗,包括去皮质术、碟形手术及受损骨的部分或全部切除术,但只有个别局灶骨受累的病例报道提示患者从手术中获益。目前不推荐行手术治疗,因为会有很高的复发率。但当下颌骨受累,出现严重的功能受限和感觉丧失时,可考虑行手术治疗。

基于以上的文献报道,本文作者认为,对 SAPHO 综合征的治疗,可以考虑选用非甾体抗炎药(NSAID)作为一线药物,糖皮质激素和改变病情抗风湿药(DMARD)作为二线药物。难治性 SAPHO 综合征可以选用抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂和双膦酸盐作为三线药物;抗生素对本病的治疗效果不明确,但在应用抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂治疗时,可考虑加用预防性抗生素治疗;还可以考虑联合应用中医药治疗。不推荐进行外科手术,但当下颌骨受累,出现严重功能的受限和感觉丧失时,可考虑手术治疗。

参考文献

- Huber CE, Judex AG, Freyschmidt J, *et al.* Sequential combination therapy leading to sustained remission in a patient with SAPHO syndrome[J]. *Open Rheumatol J*, 2009, 3:18-21
- Govoni M, Colina M. "SAPHO syndrome and infections"[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2009, 81(8):256-259
- Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(5):329-333
- Rohekar G, Inman RD. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome and spondylarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(4):665-669
- Queiro R, Moreno P, Sarasqueta C, *et al.* Synovitis - acne - pustulosis - hyperostosis - osteitis syndrome and psoriatic arthritis exhibit adifferent immunogenetic profile[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(1):125-128
- Utumi ER, Oliveira Sales MA, Shinohara EH, *et al.* SAPHO syndrome with temporomandibular joint ankylosis: clinical, radiological, histopathological, and therapeutical correlations[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(3):67-72
- Colina M, Govoni M, Orzincolo C, *et al.* Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects[J]. *Arthritis Care Res*, 2009, 61(6):813-821
- Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, *et al.* Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R140
- Zhao Z, Li Y, Li Y, *et al.* Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis(SAPHO) syndrome with review of the relevant published work[J]. *Journal of Dermatology*, 2011, 38(2):155-159
- Garcovich S, Amelia R, Magarelli N, *et al.* Long-term of severe SAPHO syndrome with adalimumab: case report and a review of the literature[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2012, 13(1):55-59
- Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, *et al.* Tumor necrosis factor - alpha blockers in SAPHO syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(8):1699-1704
- Amital H, Applbaum YH, Aamar S, *et al.* SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(5):658-661
- Fruehauf J, Cierny - Modre B, Caelen LS, *et al.* Response to infliximab in SAPHO syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2009, 5:20
- Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF - a therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(6):730-753
- Rozin AP. SAPHO syndrome: Is a range of pathogen-associated rheumatic diseases extended? [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(6): 131
- Colina M, La Corte R, Trotta F. Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of the literature[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(1):112-115
- Solau - Gervais E, Soubrier M, Gerot I, *et al.* The usefulness of bone remodelling markers in predicting the efficacy of pamidronate treatment in SAPHO syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(3):339-342
- Ichikawa J, Sato E, Haro H, *et al.* Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(6):713-715
- 周彩云, 马芳, 唐今扬. 中西医结合治疗 SAPHO 综合征 1 例[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(11):1219-1220
- 汪元, 刘健, 黄传兵, 等. 中西医结合治疗 SAPHO 综合征 2 例[J]. *罕少见病杂志*, 2009, 16(6):39-40
- 李忱, 李菁, 刘晋河, 等. SAPHO 综合征 12 例临床分析. *医学研究杂志*, 2012, 41(12):117-122

(收稿日期:2012-12-20)

(修回日期:2013-01-04)