

掌跖脓疱病相关的脓疱病性关节炎骨炎和 SAPHO 综合征的研究进展

李 忱 刘晋河 董振华

摘 要 掌跖脓疱病 (palmoplantar pustulosis, PPP) 好发于中年女性, 病程表现为慢性、炎症性、复发性疾病, 特征表现为掌跖部位发生簇集性无菌性小脓疱, 可伴角化、脱屑。PPP 通常在局灶感染后发展或恶化, 特别是扁桃体炎、牙源性感染、窦性感染, 伴或不伴关节疼^[1]。脓疱病性关节炎骨炎 (pustulotic arthro-osteitis, PAO) 等同于 PPP 的关节受累, 通常发生在前侧胸壁处 (anterior chest wall, ACW)。PAO 有时也被认为是 SAPHO 综合征 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis, SAPHO syndrome), 或者 SAPHO 综合征的一个亚型, 或是不完全的 SAPHO 综合征。在日本 PAO 伴有 PPP 的常见, 但 SAPHO 综合征少见; 而在欧洲 SAPHO 综合征多见, PAO 很少被报道。可能是由于种族的不同决定遗传背景不同, 造成易感性不同。SAPHO 综合征的发病机制目前认为与细菌感染有关, 特别是痤疮丙酸杆菌感染被认为是发病机制的关键, 但细菌感染与皮肤 PPP 无关, 因为皮肤组织培养细菌多为阴性。另一方面, PAO 多因局灶感染诱发, 治疗局灶感染可以显著改善关节症状。本文主要讨论 PPP 的发病机制, 探讨对比 PAO 与 SAPHO 综合征的异同。

关键词 掌跖脓疱病 脓疱病性关节炎骨炎 SAPHO 综合征

[中图分类号] R758

[文献标识码] A

一、PPP 的发病机制

一些学者认为 PPP 是脓疱性银屑病的亚型, 而另一些学者认为 PPP 是单独的一种疾病^[2]。在发病机制方面, PPP 类似于银屑病。病理学改变上, PPP 表现为多核白细胞的浸润, 形成脓疱。虽然中性粒细胞趋化到表皮的机制尚不清楚, 但中性粒细胞选择性的积累可能导致产生局灶性中性粒细胞趋化因子, 主要是白细胞介素-8 (interleukin-8)、生长相关致癌基因- α 、补体 5a (C5a)、血小板活化因子和白三烯 B₄。IL-8 是个有力的趋化因子, 可以活化中性粒细胞, 在 PPP 皮损区域用免疫组化染色可以观察到角化细胞, 提示角化细胞在引起中性粒细胞炎症应答机制中发挥重要作用^[3]。

在 PPP 患者中, 目前认为末端汗管是炎症最初发生的地方^[4]。乙酰胆碱可诱导发汗, 并与炎症相关。目前已经发现, 在皮肤的很多附属器有类似乙酰胆碱的信号通路, 例如胆碱乙酰基转移酶, 乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 和乙酰胆碱酯酶。近期的研究认为汗腺是一个神经内分泌器官, 表达很多神经内分泌因子, 认为 PPP 有神经-免疫-内分泌

泌因素参与^[5]。烟碱可以活化烟碱化的乙酰胆碱受体 (nicotinic AChR, nAChR), 导致各种生物学效应。在众多烟碱化的乙酰胆碱受体中 (nAChR), $\alpha 7$ -nAChR 不仅表达在神经细胞, 也表达在非神经细胞, 包括上皮细胞、肌肉、神经胶质细胞、软骨细胞。最近的研究还阐述了依赖 $\alpha 7$ -nAChR 的烟碱抗炎途径, 这条途径可以抑制很多前炎症细胞因子的产生^[6]。并且在 $\alpha 7$ -nAChR 缺陷的小鼠中, 高表达前炎症细胞因子, 包括 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)。在 PPP 患者的皮损区域, nAChR 表达异常; 与正常皮肤相比, 表皮 $\alpha 7$ -nAChR 表达缺失。PPP 患者因为缺乏 $\alpha 7$ -nAChR, 所以不能激活内源性的烟碱抗炎途径, 表现出对烟碱应答异常。

PPP 通常伴随局灶的慢性细菌感染, 特别是扁桃体炎、牙周感染和窦性感染, 目前认为局灶感染可能是引起或加重 PPP 的原因。扁桃体炎是最常见的感染, 扁桃体切除可以改善甚至缓解皮肤和骨骼症状^[7]。这些均支持扁桃体感染作为起始因素。在 PPP 患者中, 扁桃体 T 细胞表达皮肤淋巴细胞相关抗原 (cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA)。CLA 可能迁移到皮肤和关节, 引起临床症状。CLA 是一种归巢受体 (homing receptor), CLA 阳性的 T 细胞属于记忆性效应 T 细胞。在体外实验中, 细菌感染引起扁桃体 T 细胞表达 CLA 上调和增加细胞因子 IL

作者单位: 100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者: 刘晋河, 电子信箱: liujh1105@aliyun.com

-6、TNF- α 、IFN- γ 的表达。用 α -链球菌抗原刺激,也能增强细胞因子受体 CCR6 的表达^[8]。在 PPP 皮损区域,CCR6 的配体 CCL20 表达上调,提示 CCL20/CCR6 的相互作用,在发病机制中起重要作用。诱导共刺激(inducible co-stimulator,ICOS)作用在 T 细胞上,它的配体 B7h 表达在淋巴组织。最近研究证明,在 PPP 患者中,在扁桃体组织和皮损组织中存在 ICOS 的高表达^[9]。提示 ICOS 和 B7h 相互作用,在扁桃体和皮肤炎症中,也是一条通路。

Toll 样受体(toll-like receptors,TLR)在细菌感染后的先天免疫应答中起重要作用。热休克蛋白(Heat shock proteins,HSP)可以被 $\gamma\delta$ -T 细胞受体和 TLR-2 和 TLR-4 所识别,表现为内源性和(或)外源性的信号途径,引起免疫反应。在 PPP 患者的血清中,可以发现与 HSP65 反应的抗体,认为慢性细菌感染所产生的 HSP 可能诱发 PPP。感染导致的 TLR 信号通路可以通过诱导前炎症细胞因子的表达和上调抗原递呈细胞的共刺激分子来激活特异性免疫反应对抗微生物抗原。在滑液成纤维细胞,用 TNF- α 刺激 TLR-2 通路,可以诱导核因子- κ B(nuclear factor,NF- κ B)的移位,导致前炎症细胞因子和基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases,MMP)的分泌^[10]。TLR 可能在 MMP 产生中起重要作用,归功于在炎性关节炎中基质的降解。此外,细菌产物刺激表达 IL-23,引起 T 细胞向 Th17 转化,从而引起 IL-17 的分泌。Th17 表达 CCR6 和产生 CCL20。IL-17 通过释放 CXC 趋化因子来促使中性粒细胞迁移。IL-23/IL-17 信号通路已经被证实在 PPP 的患者中起一定作用。在 PPP 患者皮损末端汗腺中可以检测到 IL-23、IL-17 表达上调^[11]。

二、PAO

PAO 被认为属于血清阴性脊柱关节病,特征表现为关节损害、关节外表现(包括眼、肠道、尿道)和血清类风湿因子阴性。强直性脊柱炎与 HLA-B27 相关,和其他炎性关节炎有一定交集。在日本 PAO 伴有 PPP,HLA-B27 发生率很低。PPP 患者出现严重的关节表现,称为 PAO,发生率约 10%,以女性为主。胸肋锁骨肥厚症被认为与 PPP 相关,表现为骨膜和骨内膜的硬化,可发生在胸骨、锁骨、髌髌关节和上肋骨处,关节积液非常罕见^[12]。骨扫描可以提示受累关节处的异常浓聚,在这些区域,患者可表现为严重的疼痛和肿胀。关节症状可以被局灶的感染所诱发甚至加重,例如扁桃体炎、链球菌喉炎、牙部感

染、窦性感染、胆囊炎、阑尾炎、骨髓炎和脑膜炎,并且通常在皮肤症状出现前^[13]。在系统应用抗生素和行局灶的外科手术清除感染后,ACW 相关的疼痛会减轻^[14]。在一些罕见的病例中,手术后疼痛会持续,需要口服环孢素治疗^[15]。临床上 ACW 的硬化和皮肤损害多同时出现,骨活检提示无菌性的炎症表现,可伴有中性粒细胞的浸润。CLA 阳性的 T 细胞使链球菌从扁桃体转移到皮肤和关节,产生大量的细胞因子,包括 IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-23 诱导骨关节发生炎症。

Wnt 家族蛋白质和 B-连环蛋白(B-catenin)通路调节骨重塑,活化这个通路可以产生造骨机制。活化的免疫细胞可以产生很多因子,调节骨的发展和重塑。骨形成蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)家族是重要的调节因素,转化生长因子- β (TGF- β)/BMP 信号通路在调节骨形成中也发挥重要作用^[16]。相反,骨吸收会导致破坏性炎症骨病,作为对抗 wnt/BMP,DKK-1(dickkopf-1)和硬化蛋白(sclerostin)可能是重要的调节因子。此外,神经系统的调控在炎症关节炎中也有作用,目前在类风湿关节炎和银屑病关节炎中已经被证实。在类风湿关节炎和银屑病关节炎的滑膜衬里细胞和血管中表达 $\alpha 7$ -nAChR。 $\alpha 7$ -nAChR 作用在滑膜细胞,可以调控滑膜的炎症。烟碱可以刺激血管再生和引起 $\alpha 7$ -nAChR 调节内皮细胞的增殖,都与滑膜的炎症有关^[17]。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)除了营养神经之外,还有有很多生物学效应,包括活化 T 细胞、招募炎症细胞、使转移的肥大细胞脱颗粒。与 NGF 连接的受体结合后导致 NF- κ B 的活化,造成炎症的瀑布效应。最近的研究证实 NGF 在风湿性疾病滑膜炎中起一定作用,NGF 增加信使核苷酸 nAChR 的合成,包括 $\alpha 7$ -nAChR^[18]。因此 NGF 和起源于神经的炎症可能导致炎性关节炎。

三、SAPHO 综合征

SAPHO 综合征是一组特殊的症候群:滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎,包括骨关节损害,伴有或不伴有皮肤损害。虽然 SAPHO 综合征的皮疹的原型是 PPP,但 SAPHO 综合征的皮疹并不等同于 PPP。其他的皮肤表现包括严重的痤疮和化脓性汗腺炎。在日本,PAO 通常的皮疹为 PPP,不包括痤疮。因此在日本,完全的 SAPHO 综合征的病例非常罕见。痤疮丙酸杆菌是引起痤疮的原因之一,与 PPP 的脓疱无关,因为后者是无菌的。主要的骨骼表现为骨肥厚伴有

区域的骨溶解和关节炎。最常发生在 ACW, 但骨肥厚的区域也可以表现在骨盆带、脊柱、膝盖、肘部和外周关节。影像学提示骨溶解、骨侵蚀、骨炎、骨硬化、骨肥厚, 骨扫描有典型的牛头征。PAO 只通过影像学并不能与 SAPHO 综合征鉴别, 但 SAPHO 综合征的影像学表现更为严重, 可伴有骨髓炎改变, 这点与 PAO 不同。

痤疮丙酸杆菌在 SAPHO 综合征发病机制中有重要作用, 可通过 TLR-2 通路引起先天免疫应答。活化的 TLR-2 通路通过 NF- κ B 诱导炎症细胞因子和激活 MAP 激酶通路。在体外实验中, 从 SAPHO 综合征的患者中分离外周血多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMN), 用不同的炎症抗原刺激, 提示一个弱化的反应。人的角质形成性细胞中, 用痤疮丙酸杆菌刺激可以诱导活性氧自由基和 IL-8 的产生。用痤疮丙酸杆菌刺激后, PMN 分泌 IL-8 和 TNF- α 显著增加。痤疮丙酸杆菌在 ACW、脊柱或四肢骨中均可以发现。痤疮丙酸杆菌只引起痤疮, 不引起 PPP, 因为 PPP 的脓疱是无菌的。目前 SAPHO 被认为是多基因的自身炎症综合征, 特征表现为皮肤和骨骼受累。近期文献报道用阿那白滞素治疗有效, 认为可能的机制是由于 IL-1 β 的失调引起。

四、治 疗

TNF- α 在骨炎中发挥重要作用, 这也支持应用 TNF- α 拮抗剂在治疗 SAPHO 综合征收到良好效果。其他的治疗包括非甾体抗炎药、DMARD 药物 (包括甲氨蝶呤、环孢素、柳氮磺胺吡啶等)、秋水仙碱、糖皮质激素 (口服或局部注射) 和二磷酸盐、氨羟二磷酸二钠也用在 SAPHO 综合征治疗。二磷酸盐具有抗破骨细胞作用, 氨羟二磷酸二钠通过抑制前炎症因子的产生, 具有抗炎作用。对比与 SAPHO 综合征, 对于 PAO 最有效的治疗是局部抗感染治疗。一些病例报道中提示低剂量的环孢菌素也有很好的疗效^[15]。

PAO 跟 SAPHO 综合征有很多类似的特征, PAO 可能与 SAPHO 有交叉, 但 PAO 和 SAPHO 综合征是否一致, 目前仍有争论, 希望以后有更多的实验在基因水平阐述其机制。

参考文献

- 1 Yamamoto T. Extra - palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(11): 1227 - 1232
- 2 Brunasso AMG, Massone C. Can we really separate palmoplantar pustulosis from psoriasis? [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(5): 619 - 621

- 3 Ozawa M, Terui T, Tagami H. Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris[J]. Dermatology, 2005, 211(3): 249 - 255
- 4 Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, et al. Acro-syringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(8): 2010 - 2016
- 5 Hagforsen E, Michaëlsson G, Stridsberg M. Normal and PPP - affected palmoplantar sweat gland express neuroendocrine markers chromogranins and synaptophysin differently[J]. Arch Dermatol Res, 2010, 302(9): 685 - 693
- 6 Scott DA, Martin M. Exploitation of the nicotinic anti - inflammatory pathway for the treatment of epithelial inflammatory diseases[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(46): 7451 - 7459
- 7 Takahara M. Clinical outcome of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and etiological relationship between palmoplantar pustulosis and tonsils[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2011, 72: 86 - 88
- 8 Yoshizaki T, Bandoh N, Ueda S, et al. Up - regulation of CC chemokine receptor 6 on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with α - streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 157(1): 71 - 82
- 9 Sakiyama H, Kobayashi S, Dianzani U, et al. Possible involvement of T cell co - stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co - stimulator in chronic focal infections[J]. J Dermatol Sci, 2008, 50(3): 197 - 207
- 10 Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of toll - like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium[J]. Am J Pathol, 2003, 162(4): 1221 - 1227
- 11 Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, et al. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum[J]. Exp Dermatol, 2011, 20(10): 845 - 847
- 12 Yamamoto T. Increased levels of matrix metalloproteinase - 3 in the sera and synovial fluids of patients with pustulotic arthro - osteitis associated with palmoplantar pustulosis: report of 2 cases[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(7): 1911 - 1913
- 13 Hiraiwa T, Rokkaku Y, Yamamoto T. Palmoplantar pustulosis with arthro - osteitis triggered by recurrent appendiceal abscess 5 years after appendectomy[J]. Int J Dermatol, 2013, 53(4): 242 - 243
- 14 Yamamoto T. Triggering role of focal infection in the induction of extra - palmoplantar lesions and pustulotic arthro - osteitis associated with palmoplantar pustulosis[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2011, 72: 89 - 92
- 15 Hayama K, Inadomi T, Fujisawa D, et al. A pilot study of medium - dose cyclosporine for the treatment of palmoplantar pustulosis complicated with pustulotic arthro - osteitis[J]. Eur J Dermatol, 2010, 20(6): 758 - 762
- 16 Chen G, Deng C, Li YP. TGF - β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(2): 272 - 288
- 17 Westman M, Engström M, Catrina AI, et al. Cell specific synovial expression of nicotinic alpha7 acetylcholine receptor in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis[J]. Scand J Immunol, 2009, 70(2): 136 - 140
- 18 Seidel MF, Herguijuela M, Forkert R, et al. Nerve growth factor in rheumatic diseases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 40(2): 109 - 126

(收稿日期: 2014 - 05 - 06)

(修回日期: 2014 - 05 - 30)