

119 例 SAPHO 综合征患者的临床治疗研究

李 忱 刘晋河 郝伟欣 张 文 董振华

摘 要 目的 了解滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨髓炎 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis osteomyelitis, SAPHO 综合征) 的临床表现和治疗现状, 探讨目前可行的治疗方案。**方法** 于 2015 年 3 月进行问卷调查和电话随访 138 例就诊于北京协和医院确诊为 SAPHO 的患者, 分析其临床表现, 了解其骨痛的控制情况及既往的治疗情况, 并对治疗药物的满意度进行调查。**结果** 发放 138 份问卷, 回收 119 份有效问卷。既往药物的使用率由高至低分别为: 中草药、非甾体抗炎药、白芍总苷胶囊、改变病情抗风湿药、糖皮质激素、抗生素 (非米诺环素)、口服双膦酸盐、米诺环素、抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂、复方甘草酸苷, 其使用率分别为 89.9%、77.3%、67.2%、61.3%、55.5%、48.7%、35.3%、33.6%、26.1%、22.0%。治疗后 57.1% 的患者骨痛控制满意。药物满意度评分由高到低依次为: 非甾体抗炎药为, 糖皮质激素, 中草药, 抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂, 改变病情抗风湿药, 米诺环素、抗生素 (非米诺环素), 白芍总苷胶囊, 复方甘草酸苷, 口服双膦酸盐; 其满意度分别为 84.8%、77.3%、72.9%、67.7%、47.9%、47.5%、46.6%、45.0%、34.6%、26.2%。**结论** 目前 SAPHO 综合征的患者骨痛的控制并不满意, 只有 57.1% 的患者疼痛可以得到控制; 所有药物中非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂和中药都有较好的满意度; 值得一提的是中草药的使用率 89.9%, 满意度 72.9%, 可能作为治疗 SAPHO 综合征的一种新方式。

关键词 SAPHO 综合征 临床表现 治疗 药物满意度

中图分类号 R681

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.033

Treatment of 119 Patients with SAPHO Syndrome. Li Chen, Liu Jinhe, Hao Weixin, et al. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract Objective Understanding the clinical manifestation and current treatment of SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis osteomyelitis), and to explore the diagnosis and treatment of the feasible solution. **Methods** In March 2015, the questionnaire survey and telephone were performed with follow-up of 138 patients diagnosed with SAPHO syndrome in Peking Union Medical College Hospital. Analysis of the clinical manifestations, understand its bone pain control and treatment, and the satisfaction of therapeutic drugs in the investigation. **Results** To issue 138 questionnaires with 119 effective questionnaires, the treatment of drug utilization rate from high to low are: Chinese herbal medicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), total glucosides of paeony capsules, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), glucocorticoid, antibiotics (not minocycline), oral bisphosphonates, minocycline, anti-tumor necrosis factor- α antagonists, compound glycyrrhizin for injection, the utilization rate were 89.9%, 77.3%, 67.2%, 61.3%, 55.5%, 48.7%, 35.3%, 33.6%, 26.1% and 22.0%, respectively. After treatment, 57.1% patients have good satisfaction with bone pain control. Drug satisfaction scores from high to low in turn is: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, Chinese herbal medicine, anti-tumor necrosis factor- α antagonists, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), minocycline, antibiotics (not minocycline), total glucosides of paeony capsules, compound glycyrrhizin for injection, oral bisphosphonates. The satisfaction were 84.8%, 77.3%, 72.9%, 67.7%, 47.9%, 47.5%, 46.6%, 45.0%, 34.6%, 26.2%, respectively. **Conclusion** The SAPHO syndrome patients with bone pain control are not satisfied, only 57.1% of patients pain can be controlled. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, anti-tumor necrosis factor- α antagonists and Chinese herbal medicine have better satisfaction. It is worth mentioning the utilization rate of Chinese herbal medicine were 89.9%, and 72.9% satisfaction, probably as a new way for the treatment of SAPHO syndrome.

Key words SAPHO syndrome; Clinical manifestation; Treatment; Drug satisfaction

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 (李忱、刘晋河、郝伟欣、董振华), 免疫科 (张文)

通讯作者: 郝伟欣, 电子信箱: wxhao@sina.com; 张文, 电子信箱: zhangwen91@sina.com

SAPHO 综合征是一组特殊的症候群, 包括滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨炎 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)^[1]。其主要临床表现为骨关节和皮肤受累, 是一种罕见的疾病^[2]。

因其血清类风湿因子阴性、相对高发的中轴关节和骶髂关节受累,目前考虑属血清阴性脊柱关节病范畴^[3]。对于 SAPHO 综合征的治疗,由于缺乏大样本病例的前瞻性对照的研究,目前治疗策略尚无统一认识,也缺乏指南或共识,一般参照血清阴性脊柱关节病^[4]。本研究通过分析 119 例 SAPHO 综合征的患者的治疗情况,探讨目前可行的治疗方案。

材料与方法

1. 研究对象:所有患者均来自 2004 年 1 月 ~ 2015 年 1 月北京协和医院单中心的队列研究,共有 138 例 SAPHO 综合征患者,详细收集患者临床表现、实验室检查和影像学资料。针对患者治疗药物使用及疗效满意度情况于 2015 年 3 月进行问卷和电话随访,共有 119 例患者接受随访,19 例患者因为拒绝随访或更改联系方式而排除。

2. 诊断标准:诊断标准参照 2012 年 Nguyen 等^[2]在 Semin Arthritis Rheum 中提出的 SAPHO 综合征诊断标准:①骨关节表现 + 聚合性痤疮和爆发性痤疮或化脓性汗腺炎;②骨关节表现 + 掌跖脓疱病;③骨肥厚(上胸壁、肢端骨、脊柱)伴或不伴皮肤损害;④慢性多灶性复发性骨髓炎(CMRO)包含中轴或外周骨,伴或不伴皮肤损害;满足 4 个条件之一即可确诊。

3. 方法:(1)临床资料收集:所有患者均有在笔者医院门诊及住院的病例资料,包括其一般资料,皮肤和骨关节表现,发病年龄、诊断疾病的年龄。所有患者均进行血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗核抗体(ANA),HLA-B27 的检查。影像学评估包括骨扫描和 CT 检查。诊断不明确的患者给予骨活检,部分患者予手术治疗。(2)调查问卷设计与发放:调查问卷包括目前疼痛评分及药物治疗情况,疼痛评分采取 VAS;治疗药物包括如下分类:非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗生素(米诺环素单独调查)、糖皮质激素和改变病情抗风湿药(DMARD)如甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶(SASP)、来氟米特(IEF)、雷公藤多甙胶囊(T2)、羟基氯喹(HCQ)、沙利度胺(THD)、环磷酰胺(CTX)、环孢素(CsA),抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂,口服双磷酸盐类药物(阿仑膦酸钠片),其他辅助用药包括白芍总苷胶囊、复方甘草酸甘及中药。发放问卷,调查上述治疗分别根据其治疗情况,判断分为有效、无效、无法评估 3 类;笔者根据其填写内容结合其治疗经过,进行电话随访。治疗疗效评估根据药物治疗后患者自觉骨痛的 VAS 为基础,VAS 采取 0~10 分,0 分为无痛,10 分为

非常疼痛,本研究界定经药物治疗后 <4 分提示治疗有效。

结 果

1. 临床表现:138 例患者均满足上述诊断标准,其中男性 46 例,女性 92 例,患者平均年龄 40.83 ± 10.22 岁,平均发病年龄 36.89 ± 10.67 岁,起病至确诊时间平均为 44.04 ± 74.39 个月,平均随访时间 71.15 ± 84.11 个月。皮肤表现:6 例无皮疹,116 例掌跖脓疱病(palmoplantarpustulosis, PPP)、14 例严重的痤疮(severe acne, SA)、2 例毛囊闭锁三联征(follicular occlusion triad, FOT)。骨关节表现:前胸壁受累 138 例(100%)、脊柱受累 72 例(52.2%)、骶髂受累 64 例(46.4%)、外周受累 115 例(83.3%)。132 例有皮疹的患者中,69 例(52.3%)皮疹在骨关节症状前出现,39 例(29.5%)与骨关节症状同时出现,24 例(18.2%)晚于骨关节症状出现。138 例患者发病初期血沉升高 83 例(60.1%)、C 反应蛋白升高 103 例(74.6%);136 例(98.6%)RF 阴性,只有 2 例 RF 低度轻度升高;127 例(92.0%)ANA 阴性,8 例 ANA 阳性(效价 1:80~1:320),无 1 例抗可溶性核抗原抗体(ENA)阳性;只有 3 例(2.2%)HLA-B27 阳性。骨扫描检查显示,138 例(100%)均有不同程度的前胸壁异常浓聚,13 例呈典型的“牛头征”改变。CT 检查 73 例患者有不同程度的骨肥厚、骨硬化。其中 21 例患者给予活检及手术治疗,包括 5 例胸锁关节清创手术,2 例因颈椎受累做了内固定,1 例因腰椎做了骨水泥。

2. 调查问卷结果:笔者共发放问卷 138 份,回收 119 份有效问卷并配合随访,19 例患者因为拒绝随访或更改联系方式而排除。骨痛 VAS:68 例(57.1%)4 分以下;51 例(42.9%) ≥ 4 分。119 例治疗方式及满意度(表 1),使用过非甾体抗炎药(NSAID)92 例(77.3%),抗生素 58 例(48.7%),米诺环素 40 例(33.6%),糖皮质激素 66 例(55.5%),改变病情抗风湿药(DMARD)73 例(61.3%),抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂 31 例(26.1%),口服双膦酸盐类药物 42 例(35.3%),白芍总苷胶囊 80 例(67.2%),复方甘草酸甘 26 例(22.0%),中药 107 例(89.9%)。药物满意度(从高到低依次为):NSAID 84.8%,糖皮质激素 77.3%,中药 72.9%,抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂 67.7%,DMARD 47.9%,抗生素(非米诺环素)46.6%,白芍总苷胶囊 45.0%,复方甘草酸甘 34.6%,米诺环素 33.6%,口服双膦酸盐类药物

26.2%。73 例给予 DMARDs 药物治疗的患者进行亚组分析,使用情况及有效性(表 2),分别有 41 例、29 例、28 例、32 例、12 例患者接受了 MTX、SASP、IEF、T2、THD 治疗,其满意度分别为 53.7%、41.4%、53.6%、43.8%、75.0%,个别患者接受了 HCQ、CTX、CsA 治疗。

表 1 药物治疗方式及满意度 n(%)

药物	未用	服用	有效	无效	不确定
NSAIDS	27(22.7)	92(77.3)	78(84.8)	3(3.3)	11(11.9)
抗生素	61(51.3)	58(48.7)	27(46.6)	13(22.4)	18(31.0)
米诺环素	79(66.4)	40(33.6)	19(47.5)	6(15.0)	15(37.5)
激素	53(44.5)	66(55.5)	51(77.3)	7(10.6)	8(12.1)
DMARDS	46(38.7)	73(61.3)	35(47.9)	15(20.5)	23(31.6)
生物制剂	88(73.9)	31(26.1)	21(67.7)	3(9.7)	7(22.6)
双膦酸盐	77(64.7)	42(35.3)	11(26.2)	11(26.2)	20(47.6)
帕扶林	39(32.8)	80(67.2)	36(45.0)	11(13.8)	33(41.2)
复方甘草酸甘	92(78.0)	26(22.0)	9(34.6)	7(26.9)	10(38.5)
中药	12(10.1)	107(89.9)	78(72.9)	3(2.8)	26(24.3)

表 2 DMARDS 药物使用情况和满意度 n(%)

药物	未用	服用	有效	无效	不确定
MTX	78(65.5)	41(34.5)	22(53.7)	9(22.0)	10(24.4)
SASP	90(75.6)	29(24.4)	12(41.4)	8(27.6)	9(31.0)
IEF	91(76.5)	28(23.5)	15(53.6)	4(14.3)	9(32.1)
T2	87(73.1)	32(26.9)	14(43.8)	5(15.6)	13(40.6)
HCQ	115(96.6)	4(3.4)	2(50.0)	0	2(50.0)
THD	107(89.9)	12(10.1)	9(75.0)	1(8.3)	2(16.7)
CTX	116(97.5)	3(2.5)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.4)
环孢素	118(99.2)	1(0.8)	1(100.0)	0	0

讨 论

SAPHO 综合征临床表现多样,疾病隐匿,通常不容易马上诊断,近几年随着对本病的认识深入,越来越多的患者出现在风湿病医生面前,但对于诊断及治疗仍是挑战。目前认为本病多见于女性,意大利学者报道 120 例,发病年龄多在 30 岁以前^[5]。日本学者报道的 11 例的发病年龄多在中年^[6]。本组患者与日本报道一致,女性多见,男女性别比例为 1:2,平均在 40 岁左右发病,从出现症状到诊断需要平均需要 4 年。

临床主要以骨关节和皮肤病变为主要表现^[5,7]。骨关节受累,特征表现为前胸壁受累(包括胸骨、锁骨、胸锁关节多见,在 70%~90%),病理表现为慢性炎症性胃炎,临床上引起相应部位和邻近关节组织的肿胀和疼痛,其次为脊柱和骶髂关节受累,发生率在 33%和 40%,少部分患者可有外周关节受累^[8]。本

组患者中 100%有前胸壁受累,脊柱和骶髂受累分别为 52.2%、46.4%,提示中轴系统受累多见;但本组资料中临床上外周关节受累多见,与国外报道一致,推测可能与前胸壁及腰骶部受累牵扯波肩关节、髋关节有关。典型的皮肤改变主要为掌跖部脓疱病和严重的痤疮,少部分患者可以有化脓性汗腺炎及 FOT^[2]。本组资料中以 PPP 多见占 84%,SA 及 FOT 占 16%,与国外资料相符^[5,7]。皮肤改变通常优先于骨关节表现,但也可以在疾病的任何阶段^[2]。本研究中 52.3%的患者皮疹在骨关节症状前出现,9.5%同时出现,18.2%晚于骨关节症状,如果没有典型的皮疹,就会增强诊断的难度。实验室检查主要以炎症指标 ESR、CRP 升高为主,本组治疗中 CRP 升高比例要高于 ESR 升高,提示 CRP 能更好的反应病情。RF、ANA 多阴性,HLA-B27 阳性比例多不一致,在 10%~30%^[5,7]。但本组资料提示仅有 2.2%的比例,与正常人几乎接近,提示与 HLA-B27 无明显相关性。影像学骨扫描前胸壁异常浓聚,特别是牛头征对诊断本病有特异性,与本组资料相符^[9]。

SAPHO 综合征的治疗多参照血清阴性脊柱关节病的方法,NSAIDs 作为一线治疗,糖皮质激素和 DMARDs 作为二线治疗;抗肿瘤坏死因子-α 拮抗剂作为三线治疗^[10]。本研究中 77.3%给予 NSAID 治疗,满意度为 84.8%,但多数患者停药后症状反复。后给予糖皮质激素和 DMARD 药物,使用率为 55.5%和 61.3%,满意度分别为 77.3%和 47.9%,可见多数患者对糖皮质激素反应良好,但长期应用糖皮质激素的不良反应,不容忽视;DMARD 药物有效性在 50%左右,传统在血清阴性脊柱关节病应用的 SASP、MTX、IEF 的疗效均不是很理想,只有接近一半的患者能控制疼痛;THD 和 CsA 虽有效性高于其他药物,但病例数应用较少,而且 THD 只有随着药物剂量的增大效果才能显示。但对于 DMARD 药物本调查也有一定局限性,没有纳入联合用药方案,因为多数患者没有医学背景,对于联合用药的概念相对不足;此外对于 DMARD 药物为慢作用药物,本调查也没有说明用药时间。

抗肿瘤坏死因子-α 拮抗剂较传统 DMARD 药物疗效好,略低于糖皮质激素,有效性为 67.7%,但在我国因未纳入医疗保险体系,价格昂贵,在我国使用率只有 26.1%。既往曾认为与痤疮丙酸杆菌感染的有关,使用抗生素抑制痤疮丙酸杆菌(特别是林可霉素、四环素类、大环内脂类药物)有一定的临床疗

效^[11]。但后续德国的研究发现,需要连续应用抗生素治疗 16 周疾病的活动性才有下降,但停用后疾病再次复发,故目前对于抗生素的使用并不推荐^[12]。但近期日本学者用米诺环素治疗 SAPHO 综合征也取得一定疗效^[13]。笔者的研究也发现除米诺环素外的抗生素的有效率为 46.6%,而米诺环素似乎更低,只有 33.6%,而且患者会出现头晕及皮肤变黑的不良反应。

近几年国外多项研究认为静脉应用双磷酸盐对于改善骨痛有明显疗效,2009 年 Ichikawa 等^[14]对总结了 67 例 SAPHO 综合征的患者,治疗的缓解率为 80.6%,并且后续的研究认为口服双磷酸盐同样有效^[15]。但笔者调查显示,在我国很少有应用静脉双磷酸盐治疗 SAPHO 综合征的,但多数医生还是给予了口服双磷酸盐类药物治疗,使用率在 35.3%,但有效性仅为 26.2%,有可能与其口服药物生物利用度低,并且多数患者不能长期坚持服用,服用后对骨痛的改善不明显有关。在我国复方甘草酸苷多用于治疗 PPP^[16]。本组研究中 22.0% 的 SAPHO 综合征的患者应用本药,有 33.6% 对骨痛也有一定改善。白芍总苷胶囊是白芍的提取物,目前也用于治疗 PPP^[17]。本组患者中 67.2% 给予白芍总苷胶囊,对骨痛的有效性可达 45.0%,与传统 DMARD 药物相比疗效相当,不良反应更少,仅有少数患者出现大便次数增多。更值得一提的是,在本组患者中 89.9% 给予中药,并且 72.9% 的患者认为口服中药可以很好地控制骨痛,笔者之前也报道过应用中药治疗后疼痛可显著改善,并且还有个例患者对多种西药均无效,甚至抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂改用中药同样有效,但如何更好地证实中药的疗效,仍需设计良好的临床试验^[18,19]。

根据以上的调查结果,目前 SAPHO 综合征的患者骨痛的控制并不满意,只有 57.1% 的患者疼痛可以得到控制;所有药物中非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂和中药都有较好的满意度,值得一提的是中草药的使用率 89.9%,满意度 72.9%,可能作为治疗 SAPHO 综合征的一种新疗法。

参考文献

- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, *et al.* Acne - pustulosis - hyperostosis - osteitis syndrome. Results of a national survey 85 cases [J]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1987, 54: 187 - 196
- Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, *et al.* The SAPHO syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42: 254 - 265
- Rohekar G, Inman RD. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome and spondylarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55: 665 - 669
- Kim C. Current knowledge and future prospects for SAPHO syndrome [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2014, 50: 757 - 761
- Hayem G, Bouchaud - Chabot A, Benali K, *et al.* SAPHO syndrome: a long - term follow - up study of 120 cases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1999, 29: 159 - 171
- Yabe H, Ohshima H, Takano Y, *et al.* Mucosal lesions may be a minor complication of SAPHO syndrome: a study of 11 Japanese patients with SAPHO syndrome [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30: 1277 - 1283
- 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: 813 - 821
- Leone A, Cassar - Pullicino VN, Casale R, *et al.* The SAPHO syndrome revisited with an emphasis on spinal manifestations [J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44 (1): 9 - 24
- Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulocarthroostitis [J]. *Eur Radiol*, 1998, 8: 807 - 812
- 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
- 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): 1186 - 2812
- Takizawa Y, Murota A, Setoguchi K, *et al.* Severe inflammation associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome was markedly ameliorated by single use of minocycline [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24 (6): 1015 - 1018
- 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
- 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
- 张晓东, 张庆瑞, 王恩波, 等. 复方氟米松软膏联合复方甘草酸苷片治疗掌跖脓疱病疗效观察 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2009, 23 (6): 10 - 11
- 戴维维, 高丽娟, 刘楠, 等. 掌跖脓疱病发病因素及白芍总苷疗效分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47 (6): 435 - 436
- 李忱, 李菁, 刘晋河, 等. SAPHO 综合征 12 例临床分析 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41 (12): 117 - 122
- 李忱, 董振华, 景光婵, 等. 中西医结合治疗 SAPHO 综合征 1 例并复习文献 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8 (5): 156 - 159
- 李忱, 李菁, 董振华. 抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂在 SAPHO 综合征的应用 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42 (4): 91 - 95

(收稿日期: 2015 - 12 - 28)

(修回日期: 2016 - 01 - 30)