

SAPHO 综合征耳鼻咽喉表现的临床研究

王 轶 栾 岚 赵 杨 奥登苏日塔 王 希 李 忱 张 文 高志强

摘 要 **目的** 观察 SAPHO 综合征患者的耳鼻咽喉表现以及难治性 SAPHO 患者扁桃体切除术后效果,探讨 SAPHO 可能的病因和治疗方法。**方法** 通过横断面临床研究观察 135 例 SAPHO 患者的耳鼻咽喉主客观表现,对难治性病例合并慢性扁桃体炎患者 53 例扁桃体切除术后皮肤损伤(以下简称皮损)、骨痛效果进行评估。**结果** 耳郭/外耳道脓疱疹、化脓性外耳道炎、中耳炎、鼻炎、鼻窦炎、鼻咽炎、慢性扁桃体炎和慢性咽喉炎发生率分别为 16.3%、5.9%、20.0%、8.1%、15.6%、28.1%、48.1% 和 53.3%。扁桃体切除术后 3 个月、1 年时的皮损、骨痛消失率分别为 18% 和 33%、57% 和 77%。**结论** 本研究发现 SAPHO 患者耳鼻咽喉炎症表现突出,约半数患者有慢性扁桃体炎和(或)慢性咽喉炎。扁桃体切除术后 1 年时患者骨痛、皮损消失率高。推测扁桃体炎可能是 SAPHO 的诱发因素之一。扁桃体切除术可能成为 SAPHO 候选治疗方法之一。

关键词 SAPHO 综合征 耳鼻咽喉表现 扁桃体炎 扁桃体切除术

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.010

Otorhinolaryngologic Manifestations of SAPHO Syndrome. Wang Yi, Luan Lan, Zhao Yang, et al. Department of Otolaryngology, Traditional Chinese Medicine & Rheumatology and Immunology. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract Objective Toreport otolaryngologic manifestations in SAPHO syndrome and the clinical outcome of tonsillectomy in refractory cases, to discuss the possible etiology and treatment for SAPHO. **Methods** This cross-sectional study was to record the subjective and objective otolaryngologic manifestations in 135 cases with SAPHO syndrome. Fifty-three refractory cases to conventional drugs with chronic tonsillitis who received tonsillectomy at least 3 months were evaluated the skin lesions and bone pain before and after tonsillectomy. **Results** There were pustules in the auricle and auditory canal in 16.3% patients, suppurative otitis externa in 5.9%, otitis media in 20.0%. Mild rhinitis and sinusitis were found in 8.1% and 15.6% respectively. Nasopharyngitis was found in 28.1%. The prevalence of chronic tonsillitis and laryngopharyngitis were as high as up to 48.1% and 53.3% respectively. In 53 patients who received tonsillectomy for more than 3 months, the disappearance rates of skin lesions and bone pain were 18% and 33% respectively after 3 months of follow-up, and 57% and 77% respectively one year after tonsillectomy. **Conclusion** This is the first report of cross-sectional study of otolaryngologic manifestations in SAPHO syndrome in the world. Inflammation of the ear nose and throat was prominent. The prevalence of chronic tonsillitis and laryngopharyngitis was about half of the cases. Tonsillectomy resolved skin lesions and bone pain in most of the cases in a year follow-up. SAPHO may be a tonsil related disease. Tonsillectomy may be a treatment choice for SAPHO, especially in the refractory cases.

Key words Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO); Otolaryngologic manifestations; Tonsillitis; Tonsillectomy

SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis) 即滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎为表现的临床综合征^[1]。系罕见病之一,目前病因、病

理机制不清,亦缺乏统一有效的治疗方法。SAPHO 主要累及骨-关节与皮肤,既往对骨-关节、皮肤病损以及内科治疗效果的报道较多,对其在耳鼻咽喉的表现鲜有报道。本研究报道 135 例 SAPHO 患者耳鼻咽喉的表现以及 53 例难治性 SAPHO 扁桃体切除术后 SAPHO 病情变化情况,结合文献复习讨论 SAPHO 可能的病因及治疗方法。

对象与方法

1. 研究对象:入组标准:2015 年 1 月~2020 年 5 月对经笔者医院确诊的 SAPHO 患者随机进行耳鼻咽喉横断面观察。采用 SAPHO 诊断标准^[1]:①多灶性

基金项目:国家重点研发计划项目罕见病临床队列研究项目(2016YFC0901500);中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2017-12N-3-001);首都卫生科研专项基金资助项目(2016-4-40112)

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耳鼻咽喉科(王轶、栾岚、赵杨、奥登苏日塔、王希、高志强),中医科(李忱),免疫科(张文)

通讯作者:李忱,电子信箱:casio1981@163.com

骨髓炎,伴或不伴皮损;②急、慢性无菌性关节炎,伴脓疱性银屑病、掌跖脓疱病或痤疮;③无菌性骨炎伴一种特征性的皮损。满足 3 项中 1 项即可诊断为 SAPHO。排除标准:①感染性骨炎;②骨肿瘤;③非炎性骨硬化性病变。

2. 记录骨痛及全身皮损评分:(1)骨痛按照视觉模拟评分(visual analog scale, VAS),无骨痛为 0 分,剧烈难以忍受的骨痛为 10 分,给予 0~10 分。(2)皮损包括单独的掌跖脓疱病、寻常型银屑病、严重痤疮或几种皮损同时存在。根据皮损面积和严重程度统一采用 SSS(skin severity score)主观评分,最重为 10 分,无皮损为 0 分。

3. 耳鼻喉症状与专科检查:记录耳鼻喉主观症状与客观检查包括专科体检、纤维鼻咽喉镜检查、听力、鼻窦 CT。(1)耳-听力:①耳部症状记录:耳郭/耳道皮损、结痂、溢液、耳鸣、耳闷、主观听力减退、眩晕;②耳部检查记录:耳郭/耳道脓疱疹、脓性渗出、鼓膜充血、鼓室积液;③听力检测:包括纯音测听和声导抗检查,根据 500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz 平均气、骨导听阈为听力减退分型分级。(2)鼻-鼻窦:①鼻部症状记录:外鼻/鼻阈皮损、鼻痒、喷嚏、鼻塞、流涕、嗅觉;②鼻部检查记录:外鼻、鼻阈皮损、鼻腔充血、鼻甲肿大、异常分泌物,鼻腔新生物/鼻息肉;③其他辅助检查:鼻窦 CT 扫描协助诊断鼻-鼻窦病变。(3)咽喉:①症状记录:咽痛、咽干、咽异物感、声音嘶哑、慢性扁桃体炎(扁桃体炎反复发作、扁桃体炎发作伴皮损、骨痛加重或耳闷、耳鸣加重、扁桃体周围炎或扁桃体周围脓肿史、扁桃体结石、口臭、扁桃体肥大 II~III 度影响呼吸);②检查记录:口咽、鼻咽、下咽与喉的充血,特别是扁桃体的大小、充血、溃疡、水肿、分泌物、新生物。

结 果

入组 SAPHO 患者 135 例,其中男性 27 例,女性 108 例,男女性别比为 1:4。患者年龄 8~69 岁,平均年龄为 39 ± 11 岁,平均发病年龄为 34 ± 11 岁(3~59 岁),病程 0.2~22.0 年。除 1 例患者在发病 1 周内确诊,其余患者均经 3 家以上医院、几年后确诊,误诊率 99%,最长误诊 15 年,皮损和骨痛发病相距最长者 14 年。135 例 SAPHO 患者基本情况:(1)皮损:单纯掌跖脓疱病 121 例(89.6%),单纯严重痤疮 1 例(0.7%),单纯寻常型银屑病 2 例(1.5%),掌跖脓疱病+严重痤疮 6 例(4.4%),掌跖脓疱病+寻常型银屑病 5 例(3.7%)。平均皮损面积与严重程度评分

为 5.6 ± 2.4 分。(2)骨-关节病变:前胸壁 101 例(74.8%),脊柱 34 例(25.2%),骶髂关节+骨盆 20 例(14.8%),四肢 7 例(5.2%),颌骨 4 例(3.0%)。平均骨痛 VAS 为 6 ± 4 分。(3)实验室检查:HLA-B27 阳性率为 5.1%(4/79),RF 阳性率为 5.9%(4/68),ANA 阳性率为 2.3%(2/86),ANCA 阳性率为 0(0/38),ENA、anti-SSA、anti-SSB、anti-Jo-1、anti-Scl-70 阳性率均为 0(0/3),IL-6 升高占 34.1%(15/44),TNF- α 升高占 72.2%(26 例)。

135 例 SAPHO 患者的耳鼻咽喉表现如下:(1)耳部:耳郭/耳道脓疱疹、溢液、结痂 22 例(16.3%),化脓性外耳道炎 8 例(5.9%),耳闷、耳鸣、眩晕 26 例(19.3%)。检查可见耳郭/耳道脓疱疹、渗出、结痂 22 例(16.3%),耳道脓性分泌物 8 例(5.9%),中耳炎(鼓膜充血或鼓室积液)27 例(20.0%),轻度传导性聋 7 例(5.2%),轻度感音神经性聋 8 例(5.9%),未见鼓膜穿孔。(2)鼻部:鼻症状表现间断鼻阻和过敏性鼻炎症状者 11 例(16.3%),检查发现鼻腔炎症 22 例(8.1%),外鼻、鼻阈脓疱疹 1 例(0.7%),鼻息肉 1 例(0.7%),未见嗅觉障碍。CT 检查发现化脓性鼻窦炎 1 例(0.7%),轻微鼻窦炎(鼻窦黏膜增厚或黏膜下囊肿)21 例(15.6%)。(3)咽喉:咽干/口臭 11 例(8.1%),咽异物感 19 例(14.1%),咽痛 35 例(25.9%),声嘶 3 例(2.2%),咽喉溃疡 1 例(0.7%),检查发现鼻咽炎 38 例(28.1%),腺样体肥大 5 例(3.7%),扁桃体肥大 II~III 度 2 例(1.5%)。慢性扁桃体炎表现反复咽痛伴皮损/骨痛加重,或有反复扁桃体炎发作病史,或扁桃体周围炎/扁桃体周围脓肿史 65 例(48.1%),但是成人患者扁桃体炎急性发作时很少发热,检查可见扁桃体 I 度或 II 度,充血、隐窝可见结石、豆渣样分泌物。扁桃体肥大 II~III 度影响呼吸者仅 2 例(1.5%),咽喉黏膜慢性充血 72 例(53.3%),声带小结/息肉/水肿 6 例(4.4%)。

经药物治疗无法控制皮损、骨痛且合并慢性扁桃体炎患者进行扁桃体切除术,术后使用抗生素 1 周,停用全部术前治疗 SAPHO 的药物。观察扁桃体切除术 ≥ 3 个月的 53 例难治性 SAPHO 患者,发现手术对外耳、中耳炎症效果显著,术后 3 个月内全部患者耳郭、耳道皮肤痊愈。除 1 例传导性聋听力恢复欠佳,其余 6 例传导性听力减退者听力恢复正常,耳闷消失。感音神经性聋均为轻度,术前患者无主观感觉听力障碍,术后听力也无明显改变。

扁桃体术后骨痛、皮损改善显著。本研究 53 例

扁桃体切除术患者,术后随诊 12 个月时,皮损、骨痛消失率分别为 57% 和 77%。术后 3 个月内皮损、骨痛加重发生率分别为 27% 和 16%,3 个月后症状

逐渐减轻。扁桃体切除术后 SAPHO 病情变化见表 1,全身骨扫描显像见图 1,双侧掌跖脓疱病皮损见图 2。

表 1 53 例 SAPHO 患者扁桃体切除术前、术后皮损、骨痛变化情况 [n(%)]

项目	0 个月	3 个月	6 个月	12 个月	> 12 个月且 ≤24 个月	> 24 个月
n	53	49	41	14	12	3
皮损情况						
皮损消失		9(18)	13(32)	8(57)	7(58)	3(100)
皮损显著改善 [*]		26(53)	29(71)	11(79)	9(75)	3(100)
皮损加重 [#]		13(27)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
骨痛情况						
骨痛消失		16(33)	22(54)	10(77)	9(75)	3(100)
骨痛显著改善 ^Δ		31(63)	31(76)	11(85)	10(83)	3(100)
骨痛加重 [▲]		8(16)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

^{*} 皮损显著改善. 皮损改善率 ≥80%。皮损改善率(%) = (术前皮损面积严重程度评分 - 术后皮损面积严重程度评分) / 术前皮损面积严重程度评分 × 100% ; ^Δ 骨痛显著改善. 骨痛改善率 ≥80%。骨痛改善率(%) = (术前 VAS - 术后 VAS) / 术前 VAS × 100% ; [#] 皮损加重. 皮损加重均发生于扁桃体术后 3 个月内; [▲] 骨痛加重. 骨痛加重均发生于扁桃体术后 3 个月内

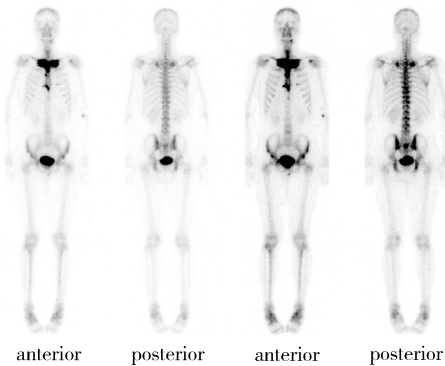


图 1 SAPHO 患者全身骨扫描显像

前胸壁病变区异常放射性浓聚,呈现典型的“牛头征”



图 2 掌跖脓疱病术前及术后对比

A. 扁桃体切除术前双手掌皮损; B. 扁桃体切除术后 4 个月时双手掌皮损消失

讨 论

1987 年 Chamot 等^[2]总结了 85 例具有滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎临床表现以及影像学特点,首次使用了 SAPHO 一词。SAPHO 系罕见病,发生率低于 1/10000^[3]。在女性、中青年中发生率较高^[4]。本研究中男女性别比为 1:4,平均发病年龄为 34 岁,与文献报道一致。

SAPHO 主要是骨 - 关节与皮肤受累。皮损包括掌跖脓疱病、严重痤疮、寻常性银屑病、毛囊闭锁三联征及甲病变^[5,6]。骨 - 关节症状主要为前胸壁、脊柱、骨盆、骶髂、下颌骨的肿痛,进展缓慢。影像学表现为慢性骨质增生和骨炎。MRI 可显示骨 - 关节病变的活动性,CT 可发现骨炎、骨质增生。^{99m}Tc - MDP 全身骨扫描能够显示无症状的骨病变,对本病的敏感度高,优于 CT 和 MRI^[7]。前胸壁病变区异常放射性浓聚在骨扫描呈现典型的“牛头征”(图 1)。骨 - 关节病变与皮损同时出现时诊断 SAPHO 较易。然而由于患者年龄不同、疾病阶段不同其临床表现多样,有时仅有无菌性骨炎,皮损延后出现或无皮损,诊断困难^[8]。且临床及影像学表现与其他疾病如感染性椎间盘炎、血清学阴性的强直性脊柱炎和银屑病关节炎有相似之处^[9]。此外本病的罕见性使医生对疾病认识不足等因素,使本病经常被误诊。有时骨活检有利于无皮损患者的诊断以及本病与骨肿瘤、肉芽肿性骨病变的鉴别诊断^[5]。本研究中 99% 患者曾经误诊,最长误诊 15 年,皮损和骨痛间隔最长 14 年。4 例因胸骨/单侧下颌骨/髌骨肿痛,外院怀疑骨肿瘤进行手

术或活检。

SAPHO 病因与发病机制尚不明确,有遗传、感染、免疫功能异常或自身炎症性疾病等假说。本病有家族聚集的病例报道,但未发现特定基因突变^[10]。本研究有姐妹和母女患病,支持本病可能与遗传有关或具有遗传易感性。有研究报道,在患者受累的骨关节分离出痤疮丙酸杆菌,提出痤疮丙酸杆菌或某种病原体感染在具有遗传易感性的个体诱发了反应性骨炎的假说^[11]。但是多数患者受累的皮肤、骨组织细菌培养阴性,抗生素仅对一部分患者有效,停药后疾病复发,本研究中有 4 例骨细菌和厌氧菌培养均阴性,不支持感染性骨炎的假说^[12]。有研究者提出本病为皮肤的病原微生物与正常骨-关节分子结构相似而发生的自身免疫反应性疾病的假说^[13]。另有研究报道 ANA 阳性率为 15.5%,抗 SSA 阳性率为 2.3%,未发现 anti-dsDNA、ANCA 或 RF 阳性,而其他研究者并未检测到自身抗体,说明自身免疫反应不能完全解释本病的机制^[14,15]。还有研究提出 SAPHO 系与免疫反应相关的自身炎症性疾病^[16]。患者外周血 Th17 细胞增多,促炎性细胞因子如 IL-17、IL-8 和 TNF- α 升高^[17,18]。本研究发现,TNF- α 升高者占 72%,IL-6 升高者占 34%,而 ANA (2.3%)、HLA-B27 (5.1%)、RF (5.9%) 阳性率低,与一般人群相近,ANCA、ENA、抗 Jo-1、抗 Scl-70、anti-SSA、anti-SSB 均阴性,更支持炎性反应的假说。

目前尚无 SAPHO 治疗指南,仍为经验性治疗。一线药为非甾体类抗炎镇痛药,效果不理想。二线药有糖皮质激素、抗生素、免疫抑制剂、双磷酸盐等。激素长期用不良反应大,停药后皮损和骨痛易复发。痤疮丙酸杆菌感染可以使用抗生素,少数患者有效,抗生素减停后病情易反复。双磷酸盐可抑制破骨细胞活性,减缓骨吸收,缓解骨炎,骨痛效果较好,对皮损无效。免疫抑制剂对皮损骨痛有一定的疗效。对一、二线药物治疗失败时,抗肿瘤坏死因子 α (antiTNF- α) 受体拮抗剂作为三线药物,对皮损、骨-关节病变能迅速缓解症状,并且长期应用能改善骨损害,但可引起部分患者皮损加重和感染^[19-21]。抗肿瘤坏死因子 α 无效者,也可以使用 IL-1 受体拮抗剂,但目前我国尚无 IL-1 受体拮抗剂上市^[22]。骨痛、皮损严重者生活无法自理,对于药物治疗难以控制的少数难治性患者,亟待寻找新方法缓解病痛。

本研究报道了单中心横断面研究 SAPHO 综合征在耳鼻咽喉的表现,发现耳鼻咽喉的炎症表现突出。

耳郭/耳道皮肤脓疱疹、中耳炎、鼻-鼻窦炎发生率低于 20%,慢性咽喉炎、扁桃体炎发生率高达 50% 左右。对于难治性的 53 例 SAPHO 并发慢性扁桃体炎者进行双侧扁桃体切除术,术后第 1 周使用抗生素,停用全部术前治疗 SAPHO 的药物。术后 3 个月分别有 1/6 和 1/3 患者皮损、骨痛消失,1 年时皮损、骨痛消失患者分别为 57% 和 77%。症状减轻 80% 以上的比例更高,这些患者术前在内科用药情况下皮损、骨痛持续存在。由此推测慢性扁桃体炎或其病原微生物可能参与本病的发生、发展。这一推测有待于开展更多病例、更长时间的临床与实验室观察。术后耳部皮损、溢液迅速减轻、消失,3 个月时痊愈率 100%,较掌跖皮损和骨痛恢复快。鼻炎、中耳炎、传导性听力减退在扁桃体切除术后也逐渐恢复,说明扁桃体与鼻腔鼻窦同属上呼吸道起始部位,呼吸道黏膜有延续性,慢性扁桃体炎可以并发鼻-鼻窦炎、鼻咽炎,引起耳咽管功能障碍,出现中耳炎、传导性聋。扁桃体切除术后,咽炎、鼻-鼻窦炎、鼻咽炎减轻、耳咽管功能恢复,中耳炎和传导性聋是可逆的。

虽然文献上尚无 SAPHO 与扁桃体炎相关性的报道,但已知掌跖脓疱病、银屑病是扁桃体相关性疾病^[23,24]。掌跖脓疱病是扁桃体炎诱导的自身免疫/炎症综合征,扁桃体切除术能够治愈或改善掌跖脓疱病的皮损^[23]。银屑病是 T 细胞介导为主的慢性皮肤疾病,其加重与扁桃体链球菌感染关系密切,炎症刺激扁桃体产生活化的 T 细胞与链球菌 M 蛋白、皮肤角蛋白抗原决定簇的交叉反应引起银屑病皮损。扁桃体切除术后 2 年银屑病 PASI 评分降低 30% ~ 90% 者达到 86%,也证明扁桃体炎对银屑病发病的作用^[24]。扁桃体切除术后银屑病的改善可能与扁桃体切除后皮肤归巢 T 细胞减少有关。

本研究发现 SAPHO 患者扁桃体炎、咽喉炎发生率高达 50% 左右。主要表现为咽干、咽异物感、口臭、咽痛,检查可发现扁桃体急/慢性充血、脓性分泌物、豆渣样分泌物、结石。值得注意的是成人急性扁桃体炎发作时,很少发热,咽痛和全身症状不如儿童期明显,有些患者扁桃体小,不易观察,需要拉开舌腭弓才得以窥及。因此 SAPHO 患者应该认真询问咽干、异物感、口臭、咽痛病史,仔细检查扁桃体。扁桃体切除术对皮损、骨痛控制效果好,并且手术 1 周后患者停用 SAPHO 治疗药物,提示可以从扁桃体炎入手寻找 SAPHO 的病因,从而找到治疗的途径。建议皮肤科、骨科、免疫科、耳鼻咽喉科多科协作治疗 SA-

PHO, 可以取得更好的治疗效果。

由于目前仅观察到扁桃体切除术治愈或显著改善 SAPHO 症状的现象, 对于致病机制的阐明有待于进一步开展细菌培养、免疫学的研究来予以证实。笔者医院 SAPHO 多科协作团队正在开展病因学研究。

综上所述, 通过单中心队列横断面研究发现 SAPHO 患者耳、鼻炎症轻微, 但是慢性扁桃体炎、咽喉炎发生率高。难治性 SAPHO 患者扁桃体切除术后随访 1 年时, 皮损和骨痛消失率 60%, 提出扁桃体炎可能为 SAPHO 的病因之一的假说, 需要开展深入研究予以证实。

参考文献

- Kahn MF, Hayem F, Hayem G, *et al.* Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994, 78(5): 594–598
- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, *et al.* Acne – pustulosis – hyperostosis – osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases [J]. *Rev Rheum Mal Osteoartic*, 1987, 54(3): 187–196
- Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome[J]. *Bailliere's Clin Rheumatol*, 1994, 8(2): 333–362
- Li C, Zuo Y, Wu N, *et al.* Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(6): 1023–1030
- 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 Rheum*, 2009, 61(6): 813–821
- 吴遐, 李忱, 李丽. SAPHO 综合征的皮肤表现及其进展[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2017, 43(4): 212–215
- Fu Z, Liu M, Li Z, *et al.* Is the bullhead sign on bone scintigraphy really common in the patient with SAPHO syndrome? A single – center study of a 16 – year experience[J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 37(4): 387–392
- Davies AM, Marino AJ, Evans N, *et al.* SAPHO syndrome: 20 – year follow – up[J]. *Skeletal Radiol*, 1999, 28(3): 159–162
- Rohekar G, Inman RD. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome and spondylarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(4): 665–669
- Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, *et al.* A missense mutation in ptpip2 is associated with the murine autoimmune disorder chronic multifocal osteomyelitis[J]. *Bone*, 2006, 38(1): 41–47
- Asmann G, Simon P. The SAPHO syndrome—are microbes involved? [J] *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25(3): 423–

434

- Asmann G, Kueck O, Kirchhof T, *et al.* Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an intervention – nel study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R140–148
- Boutin RD, Resnick R. The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170(3): 585–591
- Grosjean C, Hurtado – Nedelec M, Nicaise – Roland P, *et al.* Prevalence of autoantibodies in SAPHO syndrome: a single – center study of 90 patients[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(3): 639–643
- Hurtado – Nedelec M, Chollet – Martin S, Nicaise – Roland P, *et al.* Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome[J]. *Rheumatology*, 2008, 47(8): 1160–1167
- Hayem G, Hurtado – Nedelec M, Chollet – Martin S. The immune response in SAPHO syndrome: deficiency, hyper – responsiveness, or both? [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2013, 9(1): 11–14
- Firinu D, Barca MP, Lorrai MM, *et al.* TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome[J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(6): 389–394
- Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, *et al.* Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45(2): 202–210
- Burgemeister LT, Baeten DL, Tas SW. Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SAPHO syndrome[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(10): 444–449
- 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, 王景, 史小虎, 等. 35 例难治性 SAPHO 综合征患者应用肿瘤坏死因子 – α 拮抗剂的治疗随访[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(1): 45–47
- Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, *et al.* Dysregulation of P2X7 receptor – inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1416–1418
- Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmar – plantar pustulosis: a review [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11): 931–939
- Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, *et al.* Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 5160–5165

(收稿日期: 2020 – 08 – 30)

(修回日期: 2020 – 09 – 08)