

· 病例报告 ·

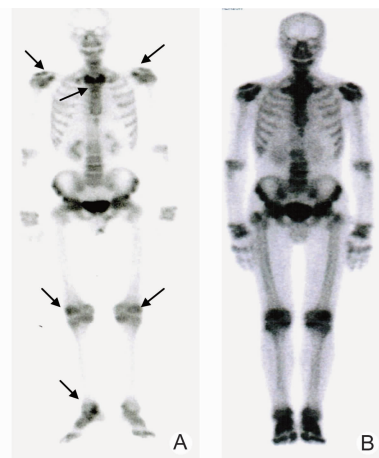
SAPHO 综合征治疗方法的新尝试——附 1 例报道

李 忱¹ 李 菁² 刘晋河¹ 董振华¹

SAPHO (synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis, SAPHO) 综合征是 1987 年由 Chamot AM^[1]首次提出命名的一组特殊症候群: 滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎。临床上主要以皮肤和骨骼受累为主要表现, 属罕见病, 至 2009 年全球有文献报道的病例仅 450 余例^[2], 治疗方案尚无定论, 本文主要用中西医结合治疗 SAPHO 综合征 1 例, 取得良好的疗效, 现报道如下。

病例介绍 患者男, 58 岁, 农民, 主因“双侧胸锁关节、周身关节酸胀、疼痛 1 年”于 2012 年 9 月 10 日在协和医院中医科入院治疗。患者于 2011 年 8 月自觉右侧胸锁关节处凸出, 伴疼痛、酸胀不适。2011 年 9 月出现左侧胸锁关节处凸出, 伴疼痛、酸胀不适, 后逐渐出现双肩、双肘及双手关节, 双髋髂关节、双膝、双踝及双足关节酸胀、疼痛, 腰颈部关节活动受限, 双手晨僵 1 h, 间断口服扶他林 (双氯芬酸钠肠溶片) 25 mg 1 天 2 次治疗, 症状无明显改善。2011 年 12 月就诊于安徽医科大学第一附属医院, 查血常规: WBC $8.82 \times 10^9/L$, Hb 109 g/L, PLT $417 \times 10^9/L$; 肝肾功能及甲状腺功能正常; 肿瘤标志物均阴性; 红细胞沉降率 (ESR) 93 mm/h, C 反应蛋白 (CRP) 47.33 mg/L; 类风湿因子 (RF)、抗核抗体 (ANA)、抗 ENA 抗体、HLA-B27 均阴性; 双手放大相、锁骨及双膝 X 线: 未见明显骨质异常。未予明确诊断, 给予乐松 (洛索洛芬钠片) 60 mg 1 天 3 次治疗。2012 年 4 月就诊于南京军区总医院, 查全身骨扫描 (图 1A) 提示胸锁关节、肩关节、双膝关节、右踝关节异常浓聚; 考虑 SAPHO 综合征可能性大, 给予西乐葆 (塞来昔布胶囊) 200 mg 1 天 1 次、强的松 (泼尼松片) 30 mg 1 天 1 次、甲氨蝶呤片 (MTX) 12.5 mg 1 周 1 次、柳氮磺吡啶 1 g 1 天 3 次治疗, 服药 2 月余, 全身多关节疼痛及酸胀症状仍无明显改善, 并出现药物性肝损害 (ALT

222 U/L、AST 117 U/L), 停用上述药物, 加用易善复 (多烯磷脂酰胆碱胶囊) 456 mg 1 天 3 次保肝药治疗。



注: A 为 2012 年 4 月全身骨扫描图像; B 为 2012 年 9 月全身骨扫描图像; A 中箭头所指为全身骨扫描异常浓聚处

图 1 患者两次全身骨扫描图像

2012 年 9 月患者要求中西医结合治疗, 收入我科。入院查体: BP 120/80 mmHg; 浅表淋巴结未触及; 心、肺、腹查体无异常; 双下肢无水肿。双侧胸锁关节、髋髂关节压痛轻压痛; 双肩、双腕、双肘关节、双手关节、双髋、双膝、双踝关节、双足关节无明显压痛; 颈椎、腰椎活动受限; Schober 试验阳性、双“4”字试验阳性、胸廓活动度 3 cm (正常)、指地距 45 cm、枕墙距 2 cm; 脊柱无侧弯, 四肢关节无畸形。视觉模拟评分法 (Visual Analogue Scale/Score, VAS) 疼痛评分 6 分; 毕式强直性脊柱炎活动指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index, BASDAI) 评分 6.4 分; 毕式强直性脊柱炎功能指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) 评分 7.9 分。入院查血常规 WBC $4.48 \times 10^9/L$, Hb 113 g/L, PLT $285 \times 10^9/L$; 肝功能、肾功能正常; ESR 51 mm/h, hs-CRP 55.47 mg/L; RF、抗环瓜氨酸抗体 (CCP)、ANA、抗 ENA 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)、抗心磷脂抗体及抗 β_2 -糖蛋白 I、HLA-B27 均阴性; 胸锁关节 CT 平扫 + 冠状重建: 双侧锁骨及胸骨

作者单位: 1. 北京协和医院中医科 (北京 100730); 2. 北京协和医院风湿免疫科 (北京 100730)

通讯作者: 董振华, Tel: 010 - 69155332, E-mail: pumcdzh@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0242

柄、胸锁关节面下骨皮质增生肥厚；全身骨扫描（图 1B）提示双胸锁关节、四肢大关节、脊柱、双髋髌关节异常所见；与 2012 年 4 月比较，较前进展。入院中医现症：患者周身多处关节酸胀、疼痛，以胸锁关节、髋髌关节明显，双手晨僵明显。颈部及脊柱关节活动受限，翻身困难，阴雨天气症状加重，怕风。纳食、睡眠尚可，大便粘腻不爽，小便黄。舌淡暗、苔薄黄腻，舌下脉络青紫迂曲，脉沉细。辨证为太少两感、营卫气血失调、湿热内蕴，方用柴胡桂枝汤和解枢机、调和营卫、通利气血，加“疮疡三两三”（金银花 30 g 生黄芪 30 g 当归 30 g 生甘草 10 g 蜈蚣 1 条）清热利湿、活血通络。具体处方如下：柴胡 10 g 黄芩 10 g 桂枝 10 g 赤芍 10 g 苍术 10 g 黄柏 10 g 赤小豆 10 g 苦参 10 g 片姜黄 10 g 海桐皮 10 g 生甘草 10 g 当归 30 g 生苡仁 30 g 肿节风 30 g 金银花 30 g 生黄芪 30 g 蜈蚣 1 条。水煎服，早晚各 1 剂，口服治疗 2 周后，关节疼痛及肿胀有所改善，复查 ESR 36 mm/h，hs-CRP 21.80 mg/L；VAS 疼痛评分 4 分；BASDAI 评分 4.4 分；BASFI 评分 5.9 分。9 月 24 日免疫内科会诊：考虑难治性 SAPHO 综合征，建议予生物制剂治疗（益赛普 25 mg 皮下注射，每周 2 次或类克 200 mg 静脉注射）。患者选用益赛普治疗 2 周后，关节疼痛及肿胀明显缓解，复查 ESR 13 mm/h，hs-CRP 7.20 mg/L；VAS 疼痛评分 1 分；BASDAI 评分 2 分；BASFI 评分 2.1 分。于 2012 年 10 月 8 日出院。出院后继续口服上述中药治疗，随访 2 个月，病情平稳。

讨 论

1994 年 Kahn MF 和 Khan MA^[3]提出 SAPHO 综合征的 3 个诊断标准：（1）多病灶的骨髓炎，伴有或不伴有皮肤表现；（2）急慢性无菌性关节炎，伴有脓疱性银屑病、掌跖脓疱病或痤疮；（3）无菌性骨炎伴有一种特征性的皮肤损害。满足 3 个条件之一即可诊断为 SAPHO 综合征。目前认为其特征性的皮肤表现包括：掌跖部脓疱病、聚合性痤疮、暴发性痤疮、化脓性汗腺炎等^[4]。骨损害以前上胸壁为主，⁹⁹Tc^m-MDP 全身骨扫描若有前上胸壁异常放射性浓聚灶，对本病有很好的敏感性，国外报道可达 88%^[5]，我国报道为 94%^[6]；外周关节、髋髌关节及长骨、扁骨也可受累。皮肤损害和骨损害改变可同时发生，也可发生在骨骼关节改变之前或之后（相距几月到数年不等），甚至有些患者始终也无皮肤的变化。SAPHO 综合征的发病机理尚不明确，目前多数学者的观点集中以下三方面：（1）痤疮丙酸杆菌感

染；（2）免疫反应异常激活；（3）属于血清阴性脊柱关节病的一部分^[4]。目前治疗上选用非甾体抗炎药作为一线药物，糖皮质激素和改变病情抗风湿药作为二线药物；对于上述治疗效果不好，考虑为难治性 SAPHO 综合征，多主张抗肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）拮抗剂作为三线药物^[7]。

本例患者前上胸壁受累起病，后逐渐出现全身多关节受累，2 次行全身骨扫描均提示前上胸壁异常放射性浓聚灶，胸锁关节 CT 提示骨肥厚，虽无明显的皮肤损害，但仍考虑 SAPHO 综合征诊断明确，给予一、二线治疗后，症状无改善，考虑为难治性 SAPHO 综合征。患者长期务农，经济条件差，本次入院要求中药治疗。董振华等^[8]认为本病骨损害主要累及前上胸壁、颈背、脊柱和髋髌关节等部位，均为太阳经和少阳经循行部位，太少两感、营卫气血失调、湿热内蕴为其中医病机，方用柴胡桂枝汤联合“疮疡三两三”加减和解枢机、调和营卫、通利气血、清热利湿取得了一定疗效。住院时全面的复查炎症指标，并参照国外文献^[7]，给予 VAS 评分、BASDAI 评分、BASFI 评分来对疾病活动进行评分。单用中药治疗 2 周后，炎症指标及活动度评分均有所下降。免疫科会诊建议可考虑 TNF- α 拮抗剂，参照国外文献^[7]及笔者的治疗经验^[9]可知 TNF- α 拮抗剂疗效多在 2 周后起效。笔者选用价格相对低廉的益赛普治疗 2 周后，炎症指标回复正常，疾病活动度评分明显改善。目前针对 TNF- α 拮抗剂的疗程还没有明确报道，但国外多主张要长期维持治疗，因停药后易复发^[7]。但患者经济状况不允许长期应用 TNF- α 拮抗剂，要求继续口服中药治疗，目前随访 2 月，未见其复发。笔者认为中医药对本病的治疗可能会做进一步补充，特别是对于我国 TNF- α 拮抗剂价格昂贵，长期应用多数患者不能接受，一、二线治疗药物相关的副作用也不容忽视，而本病的预后相对良好。在此，笔者大胆的提出以中药治疗为基础，疾病炎症指标明显升高或疾病活动度评分明显升高时，考虑短期应用 TNF- α 拮抗剂，这种治疗有可能为 SAPHO 综合征的患者带来新的希望，但仍需要大样本的病例来印证。

参 考 文 献

- [1] 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(3): 187-196.
- [2] 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, 27(3): 18-21.
- [3] Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome[J]. Baillieres Clin Rheumatol, 1994, 8(2): 333-362.
- [4] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO syndrome[J]. Semin Arthritis Rheum, 2012, 42(3): 254-265.
- [5] Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternoclavicular hyperostosis and pustulotic arthrosclerosis[J]. Eur Radiol, 1998, 8(5): 807-812.
- [6] 付占立, 范岩, 张建华, 等. SAPHO 综合征 25 例⁹⁹Tc^m-MDP 全身骨显像分析[J]. 中华核医学杂志, 2011, 31(5): 324-327.
- [7] 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.
- [8] 刘颖, 董振华, 柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征 2 例[J]. 环球中医药, 2012, 5(1): 60-62.
- [9] 李忱, 李菁, 董振华, 等. 抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂在 SAPHO 综合征治疗中的应用[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(4): 91-95.
- (收稿: 2013-01-01 修回: 2013-11-01)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 雷 燕

顾 问 吴咸中 辛育龄 陈凯先 陈维养 邓铁涛 王永炎 侯 灿 曹洪欣

编辑委员(以姓氏笔画字母为序)

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王文健	王宁生	王 伟	王 阶	王拥军	王昌恩
王学美	王宝恩	王硕仁	王 舒	车镇涛	尹光耀	叶文才	史大卓	史载祥	白彦萍
吕志平	吕爱平	吕维柏	朱 兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘 平	刘 良
刘建平	刘建勋	刘猷枋	齐清会	阮新民	孙汉董	孙 燕	杨任民	杨宇飞	杨秀伟
李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李顺成	李 恩
李 涛	李焕荣	连 方	吴伟康	吴泰相	吴根诚	时毓民	邱 峰	张大钊	张永贤
张永祥	张伯礼	张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕
陈香美	范维琥	林志彬	林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	周文泉	周 俊	周霭祥
赵一鸣	赵伟康	赵健雄	胡义扬	胡镜清	饶向荣	洪传岳	栗原 博(日本)	顾振纶	
徐治鸿	徐 浩	殷惠军	郭 军	郭赛珊	唐由之	唐旭东	凌昌全	黄光英	黄怡超
黄晓愚	黄 熙	曹小定	崔 红	麻 柔	梁晓春	葛秦生	董竞成	董福慧	韩济生
谢竹藩	谢明村	谢 恬	蔡定芳	裴正学	廖家桢	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)