

· 临床论著 ·

柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征临床观察

李 忱¹ 刘晋河¹ 郝伟欣¹ 张 文² 董振华¹

摘要 **目的** 观察柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征疗效和安全性。**方法** 将 40 例 SAPHO 综合征随机分为中药组和对照组,每组 20 例,中药组应用柴胡桂枝汤加减治疗,对照组口服阿伦磷酸钠片 70 mg,每周 1 次,两组疗程均为 12 周。观察两组治疗前后 VAS 评分、强直性脊柱炎活动指数(bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)评分、强直性脊柱炎功能指数(bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)评分、ESR、hs-CRP 及不良反应。**结果** 与本组治疗前比较,中药组治疗后 VAS、BASDAI、BASFI 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组比较,中药组治疗后 VAS、BASDAI 降低($P < 0.05$)。对照组有 3 例出现消化道不良反应,治疗组无不良反应。**结论** 柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征疗效优于单用阿伦磷酸钠,无明显药物不良反应。

关键词 SAPHO 综合征;柴胡桂枝汤;双磷酸盐;强直性脊柱炎活动指数;强直性脊柱炎功能指数

Clinical Observation of Chaihu Guizhi Decoction in Treating SAPHO Syndrome LI Chen¹, LIU Jin-he¹, HAO Wei-xin¹, ZHANG Wen², and DONG Zhen-hua¹ 1 Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100730); 2 Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100730)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Modified Chaihu Guizhi Decoction on SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. **Methods** Totally 40 patients with SAPHO syndrome were randomized to the treatment group (20 cases) and control group (20 cases). The treatment group was treated with Modified Chaihu Guizhi Decoction, and the control group with alendronate sodium 70 mg each week. The therapeutic course for all was 12 weeks. The Visual Analogue Scale (VAS) pain scores, bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI), bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and hypersensitivity C reactive protein (hs-CRP) were measured before and after treatment. Adverse events were observed. **Results** The VAS, BASDAI, and BASFI score significantly improved compared with baseline in the treatment group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The VAS and BASDAI score of the treatment group improved compared with the control group after treatment ($P < 0.05$). Three patients in the control group reported adverse events with digestive tract symptoms, while there was no obvious adverse drug reactions in the treatment group. **Conclusions** Modified Chaihu Guizhi Decoction was superior to alendronate sodium in the treatment of SAPHO syndrome without obvious adverse drug reactions.

KEYWORDS SAPHO; Chaihu Guizhi Decoction; alendronate sodium; BASDAI; BASFI

SAPHO 综合征是 Chamot AM 在 1987 年首次

基金项目:首都卫生发展科研专项(No.首发 2016-4-40112)

作者单位:1.中国医学科学院协和医学院北京协和医院中医科(北京 100730);2.中国医学科学院协和医学院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/j.cjim.20170203.008

提出并命名一组特殊的症候群:滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨炎(synovitis、acne、pustulosis、hyperostosis、osteitis, SAPHO)^[1]。临床以皮肤病变和骨骼损害为主要表现。皮肤病变女性以掌跖部脓疱病为主,男性以严重的痤疮为主^[2-4]。骨骼关节特征性改变是骨炎和骨肥厚,主要表现为受累处的疼痛及活动受限。目前对本病的治疗尚未达成共识,多采用非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflam-

matory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素和改变病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、TNF- α 等^[5-9], 近期有报道应用双磷酸盐类药物^[10,11]。近两年来笔者应用柴胡桂枝汤加减治疗本病取得了一定的疗效^[12-14], 现报道如下。

资料与方法

1 SAPHO 综合征诊断及中医辨证分型标准 采用参考文献[4]诊断标准:(1)骨关节表现加聚合性痤疮和爆发性痤疮或化脓性汗腺炎;(2)骨关节表现加掌趾脓疱病;(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(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CMRO)包含中轴或外周骨,伴或不伴皮肤损害;满足以上 4 个条件之一即可诊断为 SAPHO 综合征。SAPHO 综合征的辨证分型的诊断标准:目前尚未有关于 SAPHO 综合征的辨证分型的诊断标准,根据既往的经验认为太阳、少阳经受邪,导致营卫气血失调、湿热血瘀为主要病机,主要症状表现为太阳经和少阳经循行部位的骨骼疼痛,包括双侧胸锁关节、颈背、脊柱、骶髂;皮肤表现为手足的脓疱疮,面部的痤疮;大便黏,小便黄。舌质偏暗、苔黄腻,舌下脉络青紫迂曲等^[12]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合西医诊断标准;(2)入组前 1 个月未使用糖皮质激素、抗生素、DMARDs、生物制剂;(3)年龄 18~65 岁;(4)患者能够完全理解问卷问题,并配合回答及填写相关问卷;(5)自愿参加,签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠、准备妊娠及哺乳期妇女;(2)神志不清、智力障碍、各种精神病,交流与理解障碍及不愿意合作;(3)合并严重心、肝、肾等重要脏器损害;(4)恶性肿瘤。

3 一般资料 40 例均为 2014 年 1—12 月北京协和医院中医科门诊及住院 SAPHO 综合征患者。采用随机数字表法分为治疗组及对照组,每组 20 例。治疗组女性 15 例,男性 5 例;平均年龄为(42±10)岁;

对照组女性 16 例,男性 4 例,平均年龄为(43±10)岁。两组年龄及性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,伦理审查编号:ZS-944。

4 治疗方法 治疗组给予柴胡桂枝汤加减:柴胡 15 g 桂枝 10 g 白芍 10 g 黄芩 10 g 党参 10 g 法半夏 10 g 生黄芪 30 g 当归 30 g 金银花 30 g 生甘草 10 g 土茯苓 30 g 延胡索 30 g 片姜黄 10 g。痤疮明显加苦参 10 g、丹皮 10 g,腰骶部疼痛加补骨脂 10 g、续断 15 g,皮疹严重加野菊花 30 g、赤小豆 30 g。治疗组饮片均来自北京同仁堂药房,煎药室统一煎煮,每袋 150 mL,早、晚饭后 30 min 口服 1 袋。对照组给予口服阿伦磷酸钠片(70 mg/片,默沙东制药有限公司生产),每周 1 次,每次 1 片。治疗组和对照组都按上述方案治疗 12 周。

5 观察指标及方法 参照强直性脊柱炎评分系统^[15],两组均在治疗前后检测全身疼痛评分,采用 VAS 评分(0~10 分),强直性脊柱炎活动指数(bath ankylosing spondylitis activity index, BASDAI)评分和强直性脊柱炎功能指数(bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)评分。所有患者评分均由 1 人完成。所有患者治疗前后检测血常规,肝、肾功能,ESR, Hs-CRP, BASDAI, BASFI 评分。

6 不良反应观察 患者服药后的不良反应及治疗前后各组患者血、尿常规、肝、肾功能及心电图。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,使用 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析作图。计量资料符合正态分布采用 t 检验,否则采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

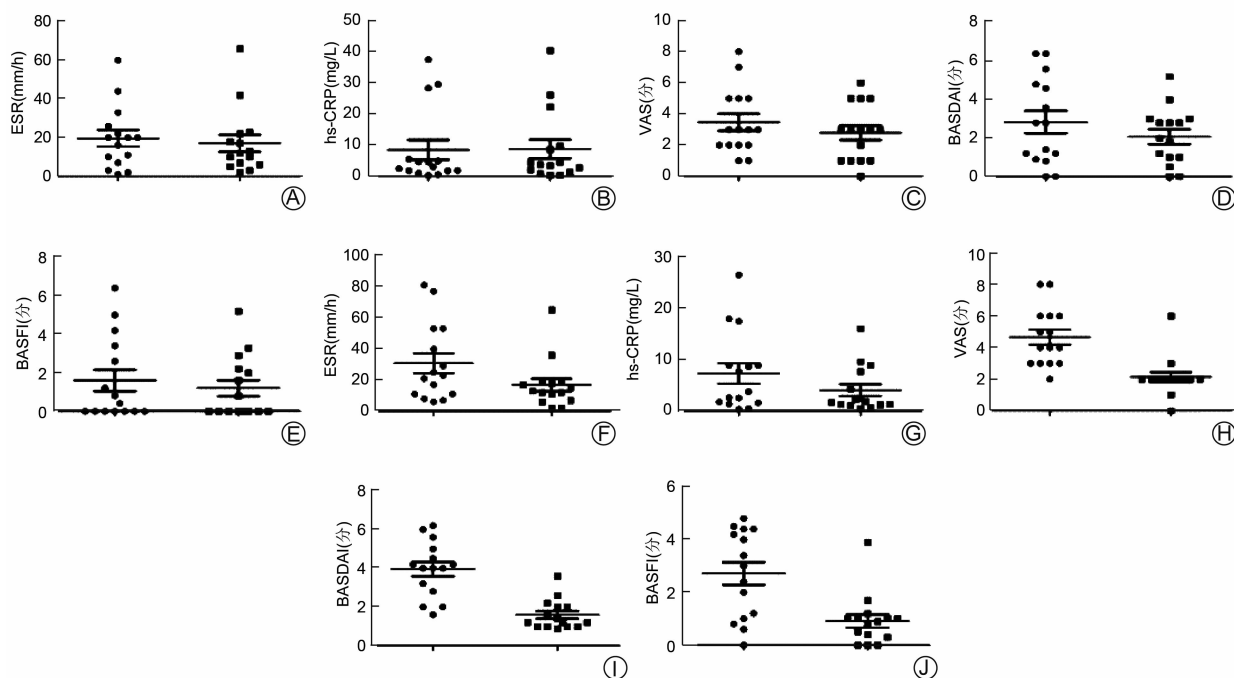
结果

1 两组治疗前后 ESR、hs-CRP、VAS、BASDAI 及 BASFI 比较(表 1,图 1) 与本组治疗前比较,中药组治疗后 VAS、BASDAI、BASFI 降低($P<0.01$, $P<0.05$)。与对照组同期比较,中药组治疗后 VAS、BASDAI 降低($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后 ESR、hs-CRP、VAS、BASDAI 及 BASFI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	VAS(分)	BASDAI(分)	BASFI(分)
对照	20	治疗前	24±21	12±155	3.7±2.1	3.1±2.1	2.0±2.3
		治疗后	21±18	10±14	3.2±1.7	2.4±1.5	1.6±0.7
中药	20	治疗前	26±24	6±7	4.2±1.8	3.6±1.4	2.3±1.7
		治疗后	16±14	4±4	2.1±1.2** [△]	1.6±0.8* [△]	2.0±0.9**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$



注:A~E 为对照组;F~J 中药组;● 治疗前;■ 治疗后

图 1 两组治疗前后 ESR、hs-CRP、VAS、BASDAI 及 BASFI 比较

2 不良反应 两组治疗前后肝、肾功能均正常,未见明显肝、肾功能损伤。中药组未见明显不良反应;对照组出现 3 例消化道不良反应,对症治疗好转。

讨 论

SAPHO 综合征主要表现为骨关节病变和皮肤病变,中医学尚无对应的病名。根据其骨关节病变表现为受累骨关节处肿痛、压痛及活动受限的特点,可归属于中医痹证中“骨痹”的范畴,常见骨节疼痛,四肢沉重难举,有麻冷感等。因病变主要在骨关节,很少有内脏受累,故又属“五体痹”的范畴。《素问·长刺节论》云:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”。皮肤病变以对称性掌跖脓疱病和痤疮最为多见。掌跖脓疱病类似于中医学“痂疮”,《诸病源候论·痂疮候》记载“痂疮者……多著手足间,递相对,如新生茱萸子。痛痒抓搔成疮,黄汁出,浸淫生长,坼裂时瘥时剧,变化生虫,故名痂疮。”《医宗金鉴·外科心法要诀》亦载痂疮“生于指掌之中,形如茱萸,两手相对而生。亦有成攒者,起黄色白脓疱,痒痛无时,破津黄汁水,时好时发,极其疲顽,由风湿客于肌腠而成。”痤疮中医称为肺风粉刺,《医宗金鉴·外科心法要诀》认为由肺经血热而成。其“每发于面鼻,起碎疙瘩,形如黍屑,色赤肿痛,破出白粉汁,日久皆成白屑,形如黍米白屑。”

关于本病的病因病机,有学者认为系气血失和,湿热毒邪浸淫肌肤,发为脓疱疮;流注关节,导致关节肿

痛,以清热利湿,凉血解毒为治疗大法^[16,17]。笔者认为,SAPHO 综合征的病因是在情志、劳倦、饮食不节基础上感受风、寒、湿、热、毒邪导致。因为本病的骨关节病变所累及的前上胸壁、颈背、脊柱和骶髂关节等部位均为太阳经和少阳经循行之处。风、寒、湿、热邪乘虚侵袭人体,痹阻于经络,导致营卫气血功能失调,太阳、少阳经气不利,运行不畅,不通则痛,故而循行之处疼痛反复发作,缠绵不愈。长期少阳枢机不利、营卫不和、气血失调,三焦气化失常,津液敷布障碍而致湿热蕴结,不得宣泄,蕴郁成毒,阻于肌表而生掌跖脓疱病或肺风粉刺。故本病以太阳、少阳经感受邪气导致营卫气血失调、湿热蕴结成毒、瘀血阻络为主要病机。

SAPHO 综合征骨关节病变最常见的部位是前上胸壁肿痛,特别是胸锁关节、上部胸肋关节、肋骨肋软骨联合、胸骨体柄联合。这些部位相当于缺盆穴(缺盆穴位于人体的锁骨上窝中央,距前正中线 4 寸),属于少阳经循行部位。骨关节病变其次是脊柱受累,胸椎、腰椎、颈椎均可累及,又属于足太阳膀胱经和督脉循行之处,所以选用柴胡桂枝汤为主加减治疗,其中小柴胡汤是少阳病主方;桂枝汤是太阳病主方,二方合用,和解少阳、调和营卫气血,通络止痛,从经络循行而言,可以直达病所。所加验方三两三治疗 SAPHO 综合征皮肤病变,系房定亚教授经验,方中重用生黄芪、金银花补气托毒,此乃疮家圣药,既能生肌敛疮,又可通络开痹;当归为血中气药,既可补血,又可活血;甘草

功擅解毒,主治疮疡解毒;当归、金银花、生甘草联用又有四妙勇安汤之意^[17]。加用土茯苓清热利湿解毒;片姜黄、延胡索,行气活血,通络止痛。

近几年应用双磷酸盐治疗 SAPHO 综合征的报道逐渐增多。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 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的分泌^[18]。2004 年 Amital H 等^[19]报道了 10 例患者静脉应用双磷酸盐治疗后,9 例症状可明显改善。2005 年 Valls-Roc M 等^[20]对 6 例 SAPHO 综合征患者持续应用静脉滴注双磷酸盐,VAS 评分和炎症指标可明显改善。2009 年 Colina M 等^[21]总结了应用氨羟二磷酸二钠静脉滴注治疗 67 例 SAPHO 综合征的患者,骨损害的缓解率为 80.6%。2009 年 Ichikawa J 等^[10]采用双磷酸盐(阿伦磷酸钠)口服治疗 SAPHO 综合征,对 VAS 评分和炎症指标均有改善。

本研究显示中药组 VAS、BASDAI 评分、BASFI 评分均改善,且中药组治疗后 VAS 评分和 BASDAI 评分均优于对照组。提示单纯应用中药治疗 SAPHO 综合征有一定短期疗效,无药物引起的不良事件。本研究样本量偏小,随访时间尚短,缺乏长期影像学的评估,但对于罕见病而言,本研究为中医药治疗 SAPHO 综合征进行了初步尝试,其长期疗效有待今后进一步扩大样本量进行临床验证。

参 考 文 献

- [1] Chamot AM, Benhamou CL, Kahm 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] Earwalker JW, Cotton CA. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings [J]. Skeletal Radiol, 2003, 32(6): 311-327.
- [3] 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.
- [4] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO syndrome [J]. Semin Arthritis Rheum, 2012, 42(3): 254-265.
- [5] Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome [J]. Curr Rheumatol Rep, 2009, 11(5): 329-333.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 李忱,李菁,董振华.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.
- [10] 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.
- [11] 李忱,李菁,董振华. SAPHO 综合征的治疗 [J]. 协和医学杂志, 2013, 4(4): 442-445.
- [12] 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.
- [13] 李忱,董振华,景光婵,等.中西医结合治疗 SAPHO 综合征 1 例 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(5): 156-159.
- [14] 李忱,李菁,刘晋河,等. SAPHO 综合征治疗方法的新尝试—附 1 例报道 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 242-244.
- [15] Hampton SL, Youssef H. Successful treatment of resistant SAPHO syndrome with anti-TNF therapy [J]. BMJ Case Rep, 2013, doi: 10.1136/bcr-2012-007161.
- [16] 汪元,刘健,黄传兵,等.中西医结合治疗 SAPHO 综合征 2 例 [J]. 罕见疾病杂志, 2009, 16(6): 39-40.
- [17] 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.
- [18] 李忱,张硕,刘晋河,等. SAPHO 综合征临床活动性与骨钙素和 β -CTX 的相关性分析 [J]. 中华风湿病杂志, 2016, 20(5): 304-307.
- [19] 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.
- [20] Valls-Roc M, Sanmarti M, Salles M, et al. SAPHO syndrome and pamidronate revisited [J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(1): 137.
- [21] 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.

(收稿: 2016-05-11 修回: 2016-12-28)

责任编辑: 赵芳芳