

## SAPHO 综合征合并慢性扁桃体炎 1 例报告并文献复习\*

贾慧<sup>1</sup> 李勇<sup>1</sup> 刘增平<sup>1</sup> 郭玉芬<sup>1</sup>

[关键词] SAPHO 综合征;脓疱病;骨肥厚;扁桃体炎

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.018

[中图分类号] R766 [文献标志码] D

## SAPHO syndrome with chronic tonsillitis: a case report and literature review

**Summary** SAPHO syndrome is a rare disease which affects the bones, joints, and skin. It is often misdiagnosed and treated mistakenly because of various clinical manifestations and general lack of awareness about the disease. The pathogenesis is inadequately understood, as a result, current therapy is empirical and aimed to control inflammatory process and alleviate pain. This paper summarizes the clinical manifestations and diagnosis and treatment scheme of SAPHO syndrome, and presents a case of patient with SAPHO syndrome who was treated in our department for bilateral tonsillectomy due to repeated pharyngalgia and fever for 10 years. Interestingly, the patient is getting better after the operation. The case is reported so as to provide reference for the diagnosis and treatment of SAPHO syndrome.

**Key words** SAPHO syndrome; pustulosis; hyperostosis; tonsillitis

SAPHO 综合征是包含滑膜炎(synovitis)、痤疮(acne)、脓疱病(pustulosis)、骨肥厚(hyperostosis)及骨炎(osteitis)的一种罕见的炎症性疾病,常累及骨、关节和皮肤<sup>[1]</sup>。因其临床症状可能不会同时出现,且个体表现差异很大,常被单独诊断为皮肤、关节、脊柱或其他系统疾病<sup>[2]</sup>。目前尚无统一的治疗指南,医生普遍采用经验性的治疗缓解临床症状。我科以慢性扁桃体炎收治 1 例 SAPHO 综合征患者,现报告如下。

## 1 病例报告

患者,女,46 岁,因“反复发作咽痛、发热 10 年”于 2018 年 11 月 9 日入院。患者于 10 年前感冒后出现咽痛、发热,体温升高,最高达 39.0℃,左侧胸部、右侧骶髂关节、右侧脚踝疼痛,无睡眠打鼾、心前区不适、肉眼血尿、胸闷气短、恶心呕吐、活动受限等症,当地医院给予对症治疗后(具体不详)好转;此后每遇受凉或感冒,上述症状反复发作且逐渐加重。期间因“掌跖脓疱病”多次就诊于皮肤科。患者自觉咽痛发作频率较前增加,左侧胸部、右侧骶髂关节、右侧脚踝疼痛明显,为求进一步诊治前来我科门诊,遂以“慢性扁桃体炎”收住入院。查体:咽部黏膜无红肿,双侧扁桃体 II 度肿大,表面未见脓性分泌物;双侧手足均可见皮损,以双手大鱼际、拇指及指端为著,表现为红斑中心深在性约米粒大小脓疱,伴角化、脱屑及黄色结痂(图 1),部分指甲浑浊变形,表面粗糙不平(图 2);双侧胸锁关节肿胀、轻压痛。实验室检查:血常规、粪便常规及生化无明显异常,人类白细胞抗原 B27(HLA-

B27)阳性,抗核抗体阴性,类风湿因子阴性,免疫球蛋白未见明显异常。胸部 X 线:双肺纹理增重,心影增大。心脏彩超:未见明显异常。骶髂关节 CT:骶髂关节骨性关节面密度增高,关节边缘骨质增生、变尖。手掌皮损病理活检符合掌跖脓疱病。完善各项术前检查后于全身麻醉下行双侧扁桃体切除术。手术标本病理结果回报为慢性化脓性扁桃体炎。术后未使用其他药物,术后 5 个月皮损消退,骨与关节疼痛减轻,胸锁关节肿胀缓解,右侧踝关节每遇受凉时稍有疼痛。继续随访至 18 个月,咽痛消失,手掌皮损及骨关节症状无明显复发。胸部 CT:双侧锁骨骨皮质肥厚、密度增高,双侧第一肋前端骨质增生肥厚、密度增高,胸骨柄及第一肋骨骨质密度增高(图 3、4)。骶髂关节 CT:基本同前。踝关节 CT:未见明显异常。结合病史及辅助检查,考虑患者应补充诊断 SAPHO 综合征,目前仍在随访中。

## 2 讨论

## 2.1 流行病学特点

SAPHO 综合征是一组骨与皮肤病变的症候群,1987 年由 Chamot 等首次提出<sup>[2]</sup>。任何年龄均可患病,平均发病年龄为 30~50 岁<sup>[3]</sup>。白种人的年患病率为 1/10 000<sup>[4]</sup>,日本人为 0.000 144/10 000<sup>[5]</sup>,我国尚无患病率的统计。

## 2.2 发病机制

SAPHO 综合征可能与多种因素有关,如遗传易感性、感染因子及免疫功能紊乱。有学者认为,该病可能与 HLA-B27 导致的遗传易感性有关<sup>[6]</sup>。也有文献指出,痤疮丙酸杆菌感染可通过细胞级联反应激发该病<sup>[7]</sup>。Hurtado-Nedelec 等<sup>[8]</sup>指出 SAPHO 综合征患者(尤其是前胸壁受累的受试

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81570926)

<sup>1</sup>兰州大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科(兰州,730030)

通信作者:郭玉芬,E-mail:gyflhmm@163.com

者)血浆 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平较正常人高,而多形核白细胞通过 IL-8 和 IL-18 促进 B 细胞和 T 细胞的增殖和成熟,因此推测先天性免疫与获得性免疫之间可能存在联系。目前大多数学者认为 SAPHO 综合征是骨与皮肤病变的慢性自身炎症性疾病,而且越来越多的证据表明 IL-1 是自身炎症性

疾病中的主要细胞因子<sup>[9]</sup>。有研究发现,SAPHO 综合征患者的外周血中辅助性 T 细胞 17 水平升高,IL-17 是其主要的炎症性细胞因子<sup>[10]</sup>。也有人认为,IL-23 作为有效的促炎因子影响疾病的发生发展<sup>[11]</sup>。但这些假说并未解释清楚皮肤与骨关节之间的特殊联系,其发病机制仍存在争议。



图 1 双手掌散在红斑、脓疱,上覆鳞屑; 图 2 部分指甲浑浊肥厚; 图 3、4 胸部 CT 所见 双侧锁骨肥厚,胸骨柄及第一肋骨骨质密度增高。

### 2.3 临床表现

骨关节病变通常起病隐匿,随病情进展可出现疼痛,且在运动或施加压力后加剧;软组织肿胀,以及病变部位活动受限;部分患者表现为程度不一的晨僵,若累及长骨,可有明显跛行<sup>[1]</sup>。成人中,最常见的受累部位是前胸壁(65%~90%),其次是脊柱(30%),13%~52%的患者患有骶髂关节炎,5%~15%出现长骨受累,10%患有下颌骨病变<sup>[12]</sup>。部分患者有皮肤病变,可与骨关节病变同时出现,也可间隔数年,甚至有 15%的成人不会出现皮损。最常见的皮肤病变是掌跖脓疱病(50%~75%),约 25%的患者还有重度痤疮,部分患者表现为脓疱型银屑病、化脓性汗腺炎,其他罕见皮肤表现还有坏疽性脓皮病及甜味综合征<sup>[13-14]</sup>。儿童最常见的受累部位是长骨干骺端,以胫骨、股骨多见<sup>[12]</sup>。儿童的皮损不如成人常见,接近 2/3 的儿童在病程中并没有皮肤病变表现<sup>[13-14]</sup>。

### 2.4 诊断

参照 2012 年 Nguyen 等<sup>[15]</sup>提出的诊断标准,符合以下 4 个条件之一即可确诊:①骨关节病变伴有严重痤疮或化脓性汗腺炎;②骨关节病变伴有掌跖脓疱病;③骨肥厚伴或不伴皮肤损害;④复发性多灶性骨髓炎伴或不伴皮肤损害。实验室检查并不是诊断该病的特异性指标,仅部分患者有炎症指标如血沉、C 反应蛋白升高,以及补体 C3、C4 水平增高,或者轻度的白细胞增高、轻度的贫血,还有些患者 IgA 水平升高<sup>[3]</sup>。此外,HLA-B27 的检出率为 13%<sup>[6]</sup>。影像学是该病诊断的重要依据,应尽量通过影像学检查代替侵入性活检<sup>[1]</sup>。X 线平片及 CT 检查较其他影像学检查更易显示骨肥厚和骨炎,表现为骨骼形态不规整、骨皮质增厚、骨髓腔

密度增高等,且 CT 较 X 线平片能更早发现病变;MRI 通常用于判断病变是否处于活动期,对指导临床治疗及随访有重要意义;对于皮肤病变不典型的患者,骨扫描中“胸-肋-锁”关节及胸骨角区放射性核素摄取形成的“牛头征”,可作为 SAPHO 综合征的特异性表现<sup>[16]</sup>。本例患者双手掌确诊为掌跖脓疱病,实验室检查排除其他免疫性疾病,影像学检查支持骨肥厚及骨关节病变,SAPHO 综合征诊断明确。慢性扁桃体炎是临床常见的疾病之一,成人通常表现为炎性改变。本例患者有反复发作咽痛、易感冒病史,扁桃体和周围粘连,肥大时常超出腭咽弓,手术标本符合慢性化脓性扁桃体炎,慢性扁桃体炎诊断明确。

### 2.5 治疗

由于 SAPHO 综合征罕见,因此临床没有成熟的治疗方案推荐,经验性地使用抗炎药物治疗有一定效果,非甾体抗炎药通常是一线治疗;无效者可选择甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶等抗风湿药物或糖皮质激素及二磷酸盐类药物;如果常规治疗无效,可选择生物制剂,首选 TNF 抑制剂,英夫利昔单抗是最常用的 TNF 抑制剂;对于 TNF 抑制剂无效的患者,可以使用 IL-1 抑制剂和靶向 IL-17/IL-23 轴的生物制剂<sup>[17]</sup>;中西医结合治疗可以在控制病情的基础上扶助患者正气,改善患者的生活质量<sup>[18]</sup>。然而这些药物大多只是缓解临床症状,远期疗效不能确定,当前仍缺乏针对其发病机制的特异性药物。据报道,病变骨经骨皮质剥离或部分切除后复发率很高,因此不建议手术干预,只有当患者出现畸形、功能丧失、疼痛剧烈以及保守治疗无效时才予以考虑<sup>[19]</sup>。

Shiraishi 等<sup>[20]</sup>报告 1 例患有 SAPHO 综合征

和肥厚性脑膜炎的患者,在双侧扁桃体切除后,两种疾病均得到显著改善。我科的发现为该病可能与局部炎症如扁桃体炎有关的假设提供了新的依据。慢性扁桃体炎患者多表现为急性扁桃体炎反复发作,患者抵抗力降低,感染因子易在隐窝内繁殖,可能诱发 SAPHO 综合征的发生和发展。本例患者具有 SAPHO 综合征与扁桃体炎相伴急性发作的病史,且在扁桃体切除后,皮损及骨关节症状显著缓解,推测二者在病因上可能有所联系,因此当 SAPHO 综合征合并慢性扁桃体炎经常规治疗无效时,可以尝试通过切除扁桃体来缓解临床症状。掌跖脓疱病在人群中的发病率为 0.05%,以 30~60 岁的女性居多,皮损在上呼吸道感染,尤其是急性扁桃体炎发作时加重,因此它可能是典型的扁桃体相关性疾病<sup>[21]</sup>。证明扁桃体切除对掌跖脓疱病有效的研究主要来自日本,Ono(1977)报告了 73 例扁桃体切除患者的疗效明显优于 83 例接受其他治疗方案的患者。最近的一项研究中,Takahara 等<sup>[21]</sup>基于客观和主观评估,发现在扁桃体切除术后 12 个月,90%掌跖脓疱病患者的皮损得到了改善,且依据基础研究,活化的扁桃体 T 细胞在抗链球菌免疫反应后增多,它们表达多种受体(如皮肤淋巴细胞相关抗原,趋化因子受体 6,β1 整合素),而掌跖脓疱病患者的皮损会表达其相关配体,扁桃体 T 细胞常会迁移至皮损,启动一系列生化反应。

目前尚无诊断扁桃体相关疾病的方法,因此建立扁桃体相关疾病的诊疗方案备受期待,由于扁桃体切除治疗掌跖脓疱病具备理论依据及临床经验,我们可将扁桃体切除术作为治疗掌跖脓疱病的一种选择方案。但为什么 SAPHO 综合征患者的骨关节症状在扁桃体切除后也得到改善,该疾病的自然病程是否有骨关节炎自然恢复的趋势以及该疾病术后是否还要继续使用药物治疗,尚需基础研究的探索及大量临床病例的证实。

综上所述,SAPHO 综合征是累及皮肤与骨关节的慢性无菌性炎症性疾病,临床罕见,病因不明,表现多样,容易误诊和失治,应引起足够的重视。耳鼻喉科、皮肤科、风湿免疫科及其他专业的临床医师应及时分享这些发现,我们需要不断提高对本病的认识,详细采集病史,进行针对性的检查,为患者制定最佳的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Li C, Cao Y, Zhang W. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: Challenge of diagnosis [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 432-434.
- [2] Cianci F, Zoli A, Gremese E, et al. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(9): 2151-2158.
- [3] Rukavina I. SAPHO syndrome: a review [J]. *J Child Orthop*, 2015, 9(1): 19-27.
- [4] Malik D, Handa R, Petraszko A, et al. SAPHO Syndrome Masquerading as Metastatic Breast Cancer [J]. *Case Rep Rheumatol*, 2018, 2018: 3168452.
- [5] Mochizuki Y, Omura K, Hirai H, et al. Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report [J]. *J Inflamm Res*, 2012, 5: 29-35.
- [6] Schaub S, Sirkis HM, Kay J. Imaging for Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(4): 695-710.
- [7] 赖慧颖, 陆凌怡, 鞠强. SAPHO 综合征研究进展 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(4): 256-258.
- [8] 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 (Oxford)*, 2008, 47(8): 1160-1167.
- [9] Berthelot JM, Corvec S, Hayem G. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and Propionibacterium (Cutibacterium) acnes [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(2): 171-176.
- [10] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes [J]. *Annu Rev Med*, 2014, 65: 223-244.
- [11] Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 85(1): 20-26.
- [12] Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, et al. SAPHO: What radiologists should know [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(3): 195-206.
- [13] 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(3): 159-171.
- [14] 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.
- [15] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42(3): 254-265.
- [16] Himuro H, Kurata S, Nagata S, et al. Imaging features in patients with SAPHO/CRMO: a pictorial review [J]. *Jpn J Radiol*, 2020, 38(7): 622-629.
- [17] Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(4): 618-625.
- [18] 孟萌, 张胜, 王晓萍, 等. 中西医结合治疗 SAPHO 综合征 1 例 [J]. *风湿病与关节炎*, 2018, 7(6): 43-45.

# microRNA 在喉鳞状细胞癌中的研究进展

卜倩倩<sup>1</sup> 高伟<sup>1</sup> 吴勇延<sup>1</sup> 郭培钰<sup>1</sup> 王斌全<sup>1</sup>

[关键词] 喉肿瘤;癌,鳞状细胞;microRNA

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.019

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

## Research progress of microRNA in laryngeal squamous cell carcinoma

**Summary** Laryngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors in the area of head and neck, and the main pathological type is laryngeal squamous cell carcinoma. Due to the fact that the disease usually have no overt clinical symptoms at the early stage and easy to relapse, it has a poor prognosis and low five-year survival rate. microRNA is a class of endogenous, non-coding RNA with a length of 19–25 nucleotides. microRNAs, mainly regulate the expression of target genes at the post-transcriptional level after complementing and pairing with the 3'-UTR area of the target gene. Studies have shown that the abnormal expression of microRNA is closely related to the occurrence, development, metastasis and prognosis of various cancers including laryngeal carcinoma. In this article, the research progress of microRNA in laryngeal squamous cell carcinoma is reviewed.

**Key words** laryngeal neoplasms; carcinoma, squamous cell; microRNA

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)在喉癌中占 95% 以上<sup>[1]</sup>,是头颈部肿瘤中最典型的组织学类型。LSCC 是一种极具侵袭性的恶性肿瘤,致病原因主要与吸烟饮酒、空气污染、人乳头瘤病毒感染、慢性炎症等因素有关,但是具体的发病机制仍不清楚<sup>[2]</sup>。LSCC 的男性发病率高于女性<sup>[3]</sup>。但是在过去的几十年里,男性和女性 LSCC 发病率均有所上升<sup>[4]</sup>。由于喉部解剖位置复杂、肿瘤生长隐蔽,早期发现非常困难,大多数 LSCC 患者确诊时已处于癌症晚期<sup>[5]</sup>。LSCC 的治疗主要采用手术结合放化疗,随着技术的进步,虽然患者的术后生活质量有所提高,但是 5 年生存率却没有明显改善,因此,迫切需要找到特异性好灵敏度高的生物标志物用于 LSCC 的诊断、治疗和预后。

miRNA 是一类长度 19~25nt 的短序列 RNA,其本身不具有开放阅读框,且不编码蛋白

质<sup>[6]</sup>。miRNA 通过与靶基因的 3'-UTR 区特异性结合,参与靶基因转录后调控过程。据推测这种小分子调节着人类约 1/3 的基因。miRNA 在物种间具有高度保守性、时序性和组织特异性<sup>[7]</sup>。miRNA 广泛参与肿瘤的发生发展,可以作为原癌基因(如 miR-155、miR-21、miR-221 和 miR-222)或抑癌基因(如 miR-101、miR-127、miR-200、miR-29)调节肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等过程<sup>[8-9]</sup>。研究表明,miRNA 在胃癌<sup>[10]</sup>、膀胱癌<sup>[11]</sup>、肺癌<sup>[12]</sup>、结直肠癌<sup>[13]</sup>、前列腺癌<sup>[14]</sup>、食管癌<sup>[15]</sup>、子宫内膜癌<sup>[16]</sup>等的发生发展过程中发挥着重要作用。在 LSCC 患者的组织、血清、循环外泌体等中,也发现一些 miRNA 存在异常表达;同时,miRNA 及其作用的靶基因,对临床靶药治疗以及疗效评价意义重大,因此,有必要对 miRNA 进行更加深入的探索。

### 1 miRNA 与 LSCC 作用机制

#### 1.1 miRNA 与 LSCC 发生机制

LSCC 的发生是一个复杂的多因素致病过程,吸烟和饮酒是导致 LSCC 发生的主要外在危险因

<sup>1</sup>山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室(太原,030001)  
通信作者:王斌全, E-mail:wbq\_xy@sxent.org

[19] Zemann W, Pau M, Feichtinger M, et al. SAPHO syndrome with affection of the mandible; diagnosis, treatment, and review of literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 111(2):190-195.

[20] Shiraishi W, Hayashi S, Iwanaga Y, et al. A case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome presenting with hypertrophic pachymeningitis[J]. J Neurol Sci, 2015, 349(1/2):

229-231.

[21] Takahara M, Hirata Y, Nagato T, et al. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients[J]. J Dermatol, 2018, 45(7):812-823.