

北京协和医院： 切除扁桃体 缓解 SAPHO 综合征

● 丁思月

SAPHO 综合征的慢性炎症性疾病是风湿免疫病的一种，发病率低于 1/10000。病情严重时，患者的手脚会长满脓疱，外出只能戴着手套。患者的骨髓锥心刺痛，往往只能靠轮椅行走。

SAPHO 综合征是累及骨关节和皮肤的一组特殊的临床症候群，病因与发病机制尚不明确，感染被认为是可能的触发因素之一，通过诱导炎症反应或模拟人体自身组分诱导自身免疫应答而致病。可能参与致病的病原体包括痤疮杆菌、金黄色葡萄球菌、放线菌等。在 SAPHO 综合征的炎症过程中，患者外周血 Th17 细胞增多，致炎性细胞因子如 IL-17、IL-8 和 TNF- α 升高。

“由于病因及发病机制未明，发病率较低，缺乏大型临床研究，SAPHO 综合征的治疗经验多来自个案报道和单中心小样本研究，尚无指南和共识作为参考。”北京协和医院风湿免疫科副主任医师赵丽丹介绍，对于轻症患者，常采用非甾体类抗炎药作为对症治疗的一线用药，以减轻患者疼痛；对于中重度患者，非甾体类抗炎药效果常常不理想，临床上会试用糖皮质激素、抗生素、免疫抑制剂和双磷酸盐等二线用药。近年来，临床中也在尝试将生物制剂和小分子靶向药物用于 SAPHO 综合征的治疗，在一部分患者中取得了显著疗效。但药物比较昂贵，增加患者的经济负担，同时也



王轶(左)为 SAPHO 综合征患者进行扁桃体切除术
受访者供图

增加了感染的风险。

一些难治性 SAPHO 综合征患者尝试了各种治疗后仍然难以奏效，或虽然初始治疗有效，但迅速耐药，症状持续存在，生活质量严重降低，甚至引发患者的悲观情绪。临床检查发现，这些患者常伴发扁桃体炎，扁桃体持续肿大甚至积脓，符合扁桃体切除指征。因此，风湿免疫科常将此类患者转诊至耳鼻喉科，接受进一步治疗。

北京协和医院耳鼻喉科副主任医师王轶从事临床和科研工作多年，在全身系统性疾病相关的耳鼻喉部疾病和疑难罕见病的诊治方面积累了丰富的经验。她介绍，学界已证明，扁桃体切除术可有效治疗掌跖脓疱病和银屑病。SAPHO 综合征的皮损表现类似于掌跖脓疱病和银屑病，可能具有相似的病理机制，因而也有可能通过扁桃体切除术缓解 SAPHO 综合征的症状。

王轶团队回顾性分析了 44 例资料完整的、难治性 SAPHO 综合征伴扁桃体炎

反复发作、接受扁桃体切除术治疗的病例。患者在术后停用所有药物。随访 12 个月发现，患者的皮疹、骨痛缓解率分别达到了 62% 和 77%。有 3 例患者坚持随访两年，皮疹和骨痛完全缓解，未再复发。

少数患者术后一个月内出现皮损(21%)、骨痛(13%)加重的情况，推测可能是因为术中牵拉扁桃体，使扁桃体内激活的淋巴细胞逃逸进入外周血循环，导致靶器官损伤的暂时性加重。术后患者的抵抗力减弱，免疫调节能力也随之降低，也可能是病情加重的因素之一。但这部分患者的皮疹和骨痛往往会在一个月后逐渐减轻。就目前观察而言，扁桃体切除术后时间越长，患者恢复的效果越好。

“一些难治性 SAPHO 综合征患者在外院切除扁桃体后，效果并不明显。我会全面观察患者的上呼吸道，包括鼻咽部的腺样体等，尽可能完整无残留地切除所有病变，这样才能取得比较好的临床疗效。”王轶介绍。

目前，SAPHO 综合征既没有成熟的治疗指南，也没有专属的特效药。为此，北京协和医院建立了 SAPHO 综合征患者群，在诊疗和长期随访中，随时关注并了解患者的病情变化，给予生活指导；对于新发的棘手情况，查阅相关文献，寻找最新证据，通过多学科疑难病例讨论，尽力帮助患者解决问题。

新研究为原发性胆汁性胆管炎治疗提供靶点

本报讯 近日，《肝脏病学杂志》在线发表上海交通大学医学院附属仁济医院消化科教授马雄课题组的研究成果。该研究首次发现 CD103⁺T_{RM} 细胞是原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者肝脏中自身抗原特异性 CD8⁺T 细胞的主要组成部分，而核苷酸池氧化修复蛋白 NUDT1 对肝内致病性 CD103⁺T_{RM} 的长期存活至关重要，这一发现为 PBC 提供了新型特异性治疗靶点。

马雄介绍说，PBC 是最常见的自身免疫性肝病，旧称“原发性胆汁性肝硬化”。我国 PBC 患者基数很大，40 岁以上女性群体的患病率约千分之一，其中

30%~40% 的患者对标准化治疗应答欠佳或者无法耐受该药物。并且，目前仍缺乏免疫靶向疗法。

抗线粒体抗体(AMA)阳性是 PBC 最典型的血清免疫学特征，AMA 所识别的自身抗原主要为线粒体中的丙酮酸脱氢酶 E2 亚基(PDC-E2)，PDC-E2 特异性 CD8⁺T 细胞在 PBC 的胆管损伤中起关键作用。有研究指出，多种自身免疫病可能由组织驻留记忆 T(T_{RM})细胞参与驱动，T_{RM} 细胞是一个最近发现的新型记忆 T 细胞亚群，长期驻留于特定组织中不参与再循环。正是基于它的这种特征，有学者提出可能是它导致自身免疫病出现

问题。

该团队研究发现，PBC 肝脏中 CD103⁺T_{RM} 细胞显著扩增并处于过度活化状态，它们是 PDC-E2 特异性自身反应性 CD8⁺T 细胞的主要组成部分。

“若靶向 NUDT1 抑制肝脏内 CD103⁺T_{RM} 细胞的数量和功能，可能有助于缓解 PBC 患者的免疫性胆管损伤。”马雄说，“这种疗法高度选择性地抑制了自身抗原特异性 CD8⁺T 细胞，既可以达到免疫抑制治疗目的，又可极大减少对 PBC 患者的脱靶毒性等副作用，具有可观的临床转化价值。”

(张双虎 黄辛)

本报讯 近日，国家药品监督管理局核准签发的《药物临床试验批准通知书》批准了诺诚健华自主研发的新型靶向蛋白降解剂 ICP-490 开展治疗多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等血液肿瘤的临床试验。

据记者了解，ICP-490 通过与 CRL4CRBN-E3 泛素连接酶复合物的底物受体 CRBN 特异性结合，可诱导淋巴转录因子 Ikaros 和 Aiolos 的泛素化和降解，从而诱导细胞凋亡，抑制肿瘤细胞的生存及增殖，发挥直接抗肿瘤作用。此外，ICP-490 可刺激 T 细胞活化，释放白介素 IL-2，增强效应 T 细胞的功能，发挥免疫调节效应。

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性异常增殖导致的恶性肿瘤，其特征为骨髓浆细胞异常增生且大多数伴有单克隆免疫球蛋白(M蛋白)过度生成。MM 常伴有多样性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害等，约占肿瘤疾病 1% 和血液肿瘤的 10%。

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是世界上最常见的血液系统恶性肿瘤，占癌症诊断和死亡的近 3%。NHL 在我国常见恶性肿瘤中排名前 10 位，常见的类型包括滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。

诺诚健华联合创始人、董事长兼 CEO 崔霁松表示，诺诚健华已经在血液瘤领域布局了丰富的产品管线，ICP-490 将进一步加强诺诚健华在血液瘤领域的管线实力，为中国和全球血液瘤患者提供更好的治疗选择。

(丁思月)

新型靶向蛋白降解剂 ICP-490 获批临床