

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230434

• 综述 •

## 扁桃体切除术在缓解自身免疫病中的作用研究进展

王禹淇, 王海洋, 王龙昊, 文巧, 孙晓茹, 邹剑\*

四川大学华西医院耳鼻咽喉-头颈外科, 成都 610044

**[摘要]** 扁桃体是免疫系统的一部分, 其免疫功能异常与自身免疫病密切相关。扁桃体切除术在一些自身免疫病的治疗中被证实具有较好的临床效果, 有望成为部分自身免疫病综合诊治中的补充治疗手段。本文对扁桃体切除术在IgA肾病、伴有链球菌感染的小儿自身免疫性神经精神障碍、掌跖脓疱病等自身免疫病中的治疗效果及相关机制进行综述。

**[关键词]** 扁桃体切除术; 自身免疫病; IgA肾病; 熊猫病; 掌跖脓疱病

**[引用本文]** 王禹淇, 王海洋, 王龙昊, 等. 扁桃体切除术在缓解自身免疫病中的作用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(5): 627-633. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230434.

### Role of tonsillectomy in relieving autoimmune diseases: research progress

WANG Yuqi, WANG Haiyang, WANG Longhao, WEN Qiao, SUN Xiaoru, ZOU Jian\*

Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, Sichuan, China

**[Abstract]** Tonsil is a part of the immune system and its abnormal immune function is closely related to autoimmune diseases. Tonsillectomy has been proven to have good clinical effects in the treatment of some autoimmune diseases, and it is expected to be a supplementary treatment in the comprehensive diagnosis and treatment of some autoimmune diseases. This article reviews the therapeutic effect and related mechanism of tonsillectomy in several autoimmune diseases such as IgA nephropathy, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and palmoplantar pustulosis.

**[Key words]** tonsillectomy; autoimmune diseases; IgA nephropathy; PANDAS; palmoplantar pustulosis

**[Citation]** WANG Y, WANG H, WANG L, et al. Role of tonsillectomy in relieving autoimmune diseases: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(5): 627-633. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230434.

扁桃体切除术 (tonsillectomy, TE) 具有明确的手术适应证。慢性扁桃体炎如果已成为导致其他器官病变的“病灶”, 也是TE的适应证之一<sup>[1]</sup>。部分自身免疫病 (autoimmune disease, AD) 患者同时患有慢性扁桃体炎, 在扁桃体炎急性发作期间AD的症状也会相应加重, 这些患者经过TE治疗后病情明显改善。这类与扁桃体密切相关的疾病过去被称为“病灶性扁桃体”, 而现在更多地被称为扁桃体诱导的自身免疫/炎症综合征 (tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome, TIAS)<sup>[2-3]</sup>。这可能是因为在免疫功能过度激活的患者中, 受刺激的扁桃体更容易成为免疫过度激活的源头。目前已证实TE对IgA肾病 (IgA nephropathy,

IgAN)、伴有链球菌感染的小儿自身免疫性神经精神障碍 (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, PANDAS)、掌跖脓疱病 (palmoplantar pustulosis, PPP) 等AD具有一定的治疗效果。本文总结了扁桃体在AD发病机制中的作用, 并对TE在AD中的治疗有效性进行讨论。

### 1 扁桃体在AD发病机制中的作用

**1.1 扁桃体在IgAN中的作用** IgAN是一种与慢性扁桃体炎密切相关的疾病。IgAN与黏膜免疫密切相关, 通常在上呼吸道感染 (包括扁桃体感染) 后的1~3 d出现肉眼可见的血尿和蛋白尿<sup>[4]</sup>。病

**[收稿日期]** 2023-08-01 **[接受日期]** 2023-10-10

**[作者简介]** 王禹淇, 硕士生. E-mail: 2279005881@qq.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 028-85422436, E-mail: zoujian@wchscu.cn

理学上,肾小球的系膜区可见伴或不伴C3的IgA沉积。从患者肾小球中提取的IgA主要是IgA1,同时其铰链区的O-聚糖侧链高度低糖基化<sup>[4]</sup>。Horie等<sup>[5]</sup>通过培养提取的扁桃体淋巴细胞并纯化培养皿中的IgA1,发现IgAN患者扁桃体产生的IgA1铰链区异常糖基化增加,表明IgAN患者肾小球系膜上铰链区异常糖基化的IgA1来自于扁桃体。

Cai等<sup>[6]</sup>检测了CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B细胞、CD208<sup>+</sup>树突状细胞和IgA1<sup>+</sup>细胞的表达和定位,并进一步分析了这些细胞与临床和病理参数的相关性。研究结果显示,扁桃体组织中CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B细胞、CD208<sup>+</sup>树突状细胞和IgA1<sup>+</sup>细胞与24h蛋白尿水平和IgAN肾小管萎缩/间质纤维化显著相关。Otaka等<sup>[7]</sup>发现,微生物DNA中的含CpG寡脱氧核苷酸(CpG-oligodeoxynucleotide, CpG-ODN)可以增加扁桃体中CX3C趋化因子受体1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞的数量。这些细胞可以通过血液循环迁移到肾脏并引起肾脏损害,进一步加重血尿的程度。CpG-ODN还可以通过增加IgAN患者扁桃体B细胞上钙调节亲环素配体相互作用因子的表达,增强增殖诱导配体所诱导的IgA产生。此外,扁桃体内的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞(一种与免疫耐受密切相关的细胞)也在IgAN发展中起关键作用,缺乏该细胞将促进IgM向IgA转化,进而导致IgAN患者体内IgA水平更高,加重临床症状<sup>[8]</sup>。

扁桃体炎合并IgAN患者的扁桃体内多种细胞和分子参与疾病的发生和加重。未来的研究应进一步探索这些细胞和分子之间的关联,深入了解IgAN的发病机制,为开发新的治疗策略提供指导。

### 1.2 扁桃体在PANDAS中的作用

PANDAS又称熊猫病,是一种在 $\alpha$ 链球菌感染后出现急性发作的强迫症和/或抽动障碍,主要表现为各种强迫症和抽动症状,如频繁洗手、过度关注细菌和舞蹈动作等<sup>[9]</sup>。PANDAS的发生可能与感染 $\alpha$ 链球菌后扁桃体产生的抗体与基底节和皮质结构中的自身抗原发生交叉反应有关<sup>[10]</sup>。扁桃体作为免疫系统的一部分,可能通过免疫反应和炎症过程参与了PANDAS的发展。Walls等<sup>[11]</sup>观察了PANDAS患儿扁桃体内B细胞的特征,结果显示与A组链球菌感染或阻塞性睡眠呼吸暂停患者相比,PANDAS患者扁桃体内B细胞的数量以及B细胞激活因子和B细胞激活受体的表达似乎没有增加。目前对于扁

桃体在PANDAS中的具体机制的研究还较少,未来的研究应该从多个角度深入探究扁桃体感染与PANDAS之间的关系,包括免疫反应、炎症过程、神经递质调节等。这将有助于揭示PANDAS的发病机制,为进一步提高该病的诊断和治疗水平提供科学依据。

### 1.3 扁桃体在PPP中的作用

PPP是一种慢性复发性皮肤病,其特征是手掌和足底反复出现无菌性脓疱,同时还可伴随棕色斑疹(脓疱消退后的残留物)、红斑、皮肤脱屑,以及瘙痒、烧灼感和疼痛等症状。该疾病常伴有骨关节疼痛,被称为脓疱型骨关节炎(pustulotic arthro-osteitis, PAO)。PPP合并PAO被认为是滑膜炎-痤疮-脓疱疮-骨肥厚-骨髓炎(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis; SAPHO)综合征的一种亚型<sup>[12]</sup>。

在PPP和SAPHO综合征中,扁桃体对 $\alpha$ 链球菌细胞壁M蛋白反应产生特异性的IgG和IgM,而这种M蛋白与皮肤表面的高分子多肽存在交叉抗原性。当特异性IgG和IgM通过血液循环到达皮肤时,会引发或加剧皮肤损伤<sup>[13-15]</sup>。此外,研究发现扁桃体可以产生针对细菌热休克蛋白60和热休克蛋白70的自身抗体。这些抗体可能与皮肤上的热休克蛋白发生免疫反应,导致或加重皮肤病变<sup>[16]</sup>。扁桃体参与PPP的体液免疫机制多种多样,上述2种机制并不矛盾,可能共同参与了皮肤病变的发生。

Takahara等<sup>[17]</sup>发现,PPP患者的扁桃体内存在T细胞结节的扩大,并且CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞表面的细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)分子因CTLA-4基因多态性的改变而出现功能异常,这会导致CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞功能失衡。功能失衡的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞会导致扁桃体内T细胞过度活化,活化后的T细胞表面表达皮肤相关淋巴细胞抗原(cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA)、 $\beta$ -1整合素和C-C趋化因子受体6(C-C chemokine receptor 6, CCR6),使T细胞具有更强的趋化能力。CLA通过与E选择素结合促使活化的T细胞定向招募到血管内皮上, $\beta$ -1整合素与血管细胞黏附因子1结合并迁移到血管外,最终通过CCR6与C-C趋化因子配体20结合并聚集到受损的皮下。皮下的T细胞会分泌炎症因子,进一步招募白细胞到皮

损部位,加重炎症<sup>[2,17-19]</sup>。

有研究发现 PAO 的关节病变中存在诱导性协同刺激分子,这种分子可以共同激活 T 细胞。当扁桃体被切除后,激活的 T 细胞明显减少,这提示激活的 T 细胞与扁桃体密切相关<sup>[17,20]</sup>。炎症因子和细胞因子也在 PPP 的发病中扮演重要角色。研究显示,在 PPP 患者的扁桃体中,多种 IL (IL-8、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17a、IL-17c、IL-17d、IL-17f、IL-22、IL-23a、IL-23 受体)的水平升高<sup>[12,21-22]</sup>。在存在扁桃体炎的 PPP 患者中,扁桃体受到链球菌刺激会释放更多的 TNF- $\alpha$  和干扰素  $\gamma$ 。这些升高的炎症因子可以诱导 Smad-7 蛋白过度表达,而过度表达的 Smad-7 蛋白会引起 TGF- $\beta$  无应答,由于 TGF- $\beta$  在免疫调节中起重要作用,因此 TGF- $\beta$  无应答会导致 T 细胞过度活化<sup>[17]</sup>。

PPP 的发病机制错综复杂。未来的研究应该对扁桃体在 PPP 中的作用进行全面、细致的梳理和总结。这不仅有助于阐明扁桃体在 PPP 中的作用机制,也能为了解扁桃体在其他 AD 中的作用提供思路。

**1.4 扁桃体在 AD 中的共同作用机制** 扁桃体对各种 AD 的作用可能存在共同的机制或通路。具有皮肤病变的 AD,如 SAPHO 综合征、PPP、银屑病和牛皮癣,可能存在类似的体液免疫机制,即由于扁桃体对外来细菌或自身定植菌的免疫失衡而产生针对皮肤的抗体。此外,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞也被认为在这些疾病中起着重要作用。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞具有免疫调节功能,在维持自身免疫耐受方面起着重要作用,它不仅可以直接抑制其他 T 细胞,还可通过树突状细胞间接抑制免疫反应,发挥免疫耐受作用<sup>[23-24]</sup>。除了上述提到的 IgAN 和 PPP,其他 AD (如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和过敏等)中也发现了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞功能或数量失衡的重要作用<sup>[25-28]</sup>。一些炎症因子在 AD 的发病过程中起到关键作用。在患有慢性扁桃体炎的 AD 患者中,扁桃体在受到外界刺激后产生的炎症因子和细胞因子水平升高,主要是由辅助性 T 细胞 1 分泌的因子 (包括 TNF- $\alpha$ 、干扰素  $\gamma$ 、IL-8 等),其次为由辅助性 T 细胞 2 分泌的因子 (包括 IL-4 等)<sup>[29-30]</sup>。过多的炎症因子和细胞因子并未引起更强效的免疫反应,反而会导致内皮细胞和成纤维细胞增殖,改变免疫组织的活性,促使炎症的

发生<sup>[31-32]</sup>。

继续探究扁桃体对 AD 作用的共同机制有助于推动各种 AD 治疗策略的研讨。此外,还需要确定扁桃体炎与 AD 发病顺序之间的关系,即扁桃体炎导致了 AD 的发生,还是 AD 增加了扁桃体炎的易感性,目前尚不清楚。

**1.5 扁桃体细菌在 AD 中的作用** 慢性扁桃体炎的致病菌多种多样,包括厌氧菌和需氧菌,如金黄色葡萄球菌、链球菌、嗜血杆菌和奈瑟菌等<sup>[33]</sup>。许多上呼吸道感染后发生的 AD 被认为是 TIAS<sup>[2]</sup>。其中最常见的是 IgAN,其典型表现为上呼吸道感染后 1~3 d 出现肉眼可见的血尿<sup>[34]</sup>。在其他 AD 中,扁桃体的细菌感染也扮演着关键角色。有研究报道,凝固酶阴性金黄色葡萄球菌、副流感嗜血杆菌和放线菌感染与 SAPHO 综合征密切相关<sup>[35-36]</sup>。在一些涉及皮肤病变的 AD (如 PPP 和银屑病)中,链球菌在疾病发病机制中的作用也被证实<sup>[2,37]</sup>。

肠道微生物群与机体免疫密切相关,在一些 AD 患者中发现了细菌感染或菌群失调与疾病的病理生理相关,如多发性硬化和类风湿关节炎等<sup>[38-39]</sup>。尽管肠道菌群失调与 AD 的相关性得到了较多研究,但有关扁桃体与微生物相互作用对这些疾病影响的研究较少。Li 等<sup>[37]</sup>分析了扁桃体菌群在类风湿关节炎中的免疫调节作用,发现扁桃体菌群抗菌肽 salivarin 通过作用于 IL-6 和 IL-21 受体,抑制自身免疫反应。Yamaguchi 等<sup>[40]</sup>研究显示,IgAN 患者存在与扁桃体厌氧菌群相关的异常黏膜免疫反应,提示扁桃体菌群可能参与 IgAN 的病理生理过程。由此可见,扁桃体微生物很可能与 AD 的发病机制有关,值得关注和深入探讨。

## 2 TE 在 AD 中的应用

**2.1 TE 在 IgAN 中的应用** IgAN 是 TE 应用最广泛的一类疾病,多项临床研究已经证实了 TE 在 IgAN 治疗中的有效性。Li 等<sup>[41]</sup>开展的回顾性研究对 452 例原发性 IgAN 患者进行了评估,其中 226 例接受了 TE,通过 12~106 (46 $\pm$ 23) 个月的随访发现,不论基线蛋白尿水平高低,在临床缓解 (定义为 6 个月连续 3 次就诊时血尿和蛋白尿阴性) 和肾脏存活方面,接受 TE 的 IgAN 患者表现更好。该研究结果表明 TE 对 IgAN 有效,并且对蛋白尿水平较高和病理损害较为严重的 IgAN 患者也可能

有益。

长期随访研究也发现了TE在IgAN患者中的有效性。Moriyama等<sup>[42]</sup>对1147例IgAN患者进行了20年的随访,发现在任何时间点或是肾活检后进行TE都可以预防疾病的进展并防止终末期肾衰竭的发生。

IgAN的传统治疗药物为糖皮质激素和免疫抑制药物。Kumon等<sup>[43]</sup>分析了TE联合糖皮质激素冲击疗法(tonsillectomy combined with steroid pulse, TSP)对IgAN的治疗效果,结果显示TSP组( $n=23$ )在蛋白尿及血尿缓解率、肾脏存活率、尿路异常缓解率等方面均优于口服泼尼松龙组( $n=41$ )和保守治疗组( $n=51$ )。基于TSP治疗的有效性,Moriyama等<sup>[44]</sup>进一步研究了糖皮质激素冲击治疗次数对疗效的影响。该研究将患者按糖皮质激素的冲击治疗次数(0~3次)分为4组,发现在轻度蛋白尿且肾功能良好的IgAN患者中,糖皮质激素冲击治疗次数并不影响预后。Watanabe-Kusunoki等<sup>[45]</sup>也得出了类似的结论,即糖皮质激素冲击治疗1次和3次在改善IgAN患者的肾脏预后和预防复发方面差异没有统计学意义。然而,应用糖皮质激素的患者可能面临不良预后的风险,因此需要在TSP方案中选择最佳的糖皮质激素给药方案。

对于患有慢性扁桃体炎的IgAN患者来说,TE可能是一个更好的治疗选择。未来应开展更大样本量和长期随访的研究,比较不同治疗方式(包括TE、单纯糖皮质激素治疗和TSP)的疗效、预后及不良反应发生情况。此外,不同类型的IgAN患者可能需要采用不同的治疗策略,这也是未来的重要研究方向之一。

**2.2 TE在PANDAS中的应用** PANDAS的治疗方法包括抗生素治疗、免疫调节治疗[如静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和血浆置换]、TE和/或腺样体切除术等<sup>[10]</sup>。在Demesh等<sup>[46]</sup>的病例系列中,纳入了10例符合PANDAS诊断的患儿,通过症状严重程度评分对抗生素和TE的治疗效果进行评估。10例患儿的初始症状严重程度评分为10分,在抗生素治疗期间症状严重程度评分中位数(范围)下降至8分(6.5~10分,  $P=0.03$ ),其中50%的患儿对抗生素治疗没有反应,并且无一例患儿症状完全缓解。随后,

9例患儿接受了TE,经过3、6、12和36个月的随访,症状严重程度评分中位数(范围)分别降至3分(0.0~6.5分,  $P=0.01$ )、3分(0.0~5.0分,  $P=0.02$ )、3分(0.0~5.0分,  $P=0.02$ )和0.5分(0.0~2.3分,  $P=0.03$ );对抗生素治疗无效的患儿经TE治疗后的所有随访时间点均显示精神症状缓解,这表明TE为那些对抗生素治疗无效的患儿提供了一种有效的治疗选择。Prasad等<sup>[47]</sup>评估了3种治疗方法对PANDAS的效果,包括扁桃体切除和腺样体切除术(tonsillectomy and adenoidectomy, T&A)、T&A+IVIG、非手术治疗,并在术后12个月进行了满意度调查。T&A组的28名看护人员中有19名(68%)认为T&A是最有效的治疗方式,T&A+IVIG组的22名看护人员中有14名(64%)认为T&A是最有效的治疗方式;满意度评分显示T&A组的满意度为3.81分,T&A+IVIG组为3.32分,非手术组为3.0分。这进一步证实了TE在PANDAS治疗中的有效性。

未来仍需要开展更多的多中心大样本队列研究,以进一步证实TE对PANDAS的有效性,更全面地了解TE在PANDAS患者中的疗效,为该疾病的治疗提供更具科学依据的指导。此外,还需要深入研究其他治疗方法,探索针对PANDAS的靶向药物,以满足那些不适合进行TE的患者的治疗需求。

**2.3 TE在PPP中的应用** Takahara等<sup>[48]</sup>对接受TE治疗的138例PPP患者进行了疗效评估,评价指标包括皮肤症状严重程度评分(skin severity score, SSS)、疼痛严重程度评分(pain severity score, PSS)和掌跖脓疱病面积与严重程度指数(palmoplantar pustulosis area and severity index, PPASI)。其中,SSS用于评估手掌和足底病变的严重程度,初始评分为10分,完全缓解后为0分;PSS用于评估疼痛程度,初始评分为10分,完全缓解后为0分;PPASI则通过量化红斑(E)、脓疱(P)和脱屑(D)的严重程度及病变面积,采用特定的公式进行计算。在1、3、6、12、24、>24个月及术后最后1次随访时,SSS、PSS和PPASI的评分均有显著改善。这充分证明了TE对PPP各种临床症状的有效性。

目前尚不能确定SAPHO综合征和PPP是否为同一种疾病,但是TE对SAPHO综合征也显示出良好的疗效。Xiang等<sup>[13]</sup>开展的前瞻性队列研究

包括 58 例 SAPHO 综合征患者,结果显示存在慢性扁桃体炎的患者手掌病变和骨痛症状评分明显高于无扁桃体炎病史的患者;7 例患者接受 TE 治疗(1 例扁桃体炎反复发作、1 例扁桃体炎复发伴 SAPHO 症状加重、5 例慢性扁桃体炎伴严重或复发性 SAPHO),术后患者的症状得到明显缓解。

尽管 TE 是 PPP 的一种有效治疗方式,但 PPP 患者有多种治疗选择来控制病情。因此,需要仔细评估哪些患者更适合进行 TE。未来的研究还应进一步探索扁桃体感染与 PPP 之间的关系,并从多个角度深入研究扁桃体参与 PPP 和 SAPHO 综合征的具体机制。这将有助于更好地理解这些疾病的发病机制,并为临床治疗提供更有效的方法。

### 3 TE 治疗 AD 的适应证评估

虽然多数研究报道 AD 患者接受 TE 后病情有所缓解,但并非所有 AD 患者在 TE 后都能获得好转。Ji 等<sup>[49]</sup>进行的一项大规模队列研究发现,在因扁桃体和腺样体肥大、慢性扁桃体炎和腺样体炎、睡眠呼吸障碍等疾病接受 TE 治疗的人群中,有 16 种 AD 的发病率明显增加,而在其他 33 种 AD 中并未发现发病率降低的情况。这可能是因为在正常情况下扁桃体起着重要的免疫调节作用,因此切除扁桃体反而会导致 AD 的发病率增加;而伴有慢性扁桃体炎的 AD 患者,由于扁桃体本身免疫功能紊乱,切除后可缓解 AD 症状。同时 TE 也存在许多并发症,如术后出血、感染和下呼吸道并发症等。因此,筛选适合进行 TE 的 AD 患者非常重要。特别是当 AD 患者因慢性扁桃体炎急性发作或症状加重时,应格外关注。

扁桃体激发试验是一种值得关注的方法,它广泛应用于 PPP 的诊断。该方法通过对扁桃体进行短波刺激,然后观察体温、白细胞计数、红细胞沉降率和皮肤病变的改变等客观指标来进行术前评估。Asada 等<sup>[50]</sup>发现,通过测量扁桃体激发试验后手掌和足底的表面温度变化,可以获得比传统观测指标更灵敏的非侵入性指标来预测 TE 治疗的有效性。扁桃体激发试验后手掌和足底表面温度升高 1.0 °C 为阳性反应,反之则为阴性反应。该方法预测 PE 治疗后良好预后的灵敏度、特异度和有效率分别为 75.0%、83.3% 和 77.3%。对于银屑病、牛皮癣等具有皮肤病变的 AD,也可以采用类似扁桃体激发

试验的方法进行评估。然而,如果患者没有或只有少量皮肤表现,血清学指标就变得尤为重要。研究发现,TE 对于扁桃体激发试验阳性的患者具有更好的效果<sup>[51]</sup>。目前关于哪种 AD 最适合进行 TE 的研究还不多,也没有定论。

虽然 TE 在多数 AD 患者中被证明有效,但并非所有患者都能从中受益,需要谨慎筛选适合进行 TE 的 AD 患者并权衡手术的风险和益处。扁桃体激发试验是一种有潜力的方法,可以用于评估 AD 患者的反应,并辅助决定是否进行 TE。然而,对于不同类型的 AD,还需要进一步研究以明确适合进行 TE 的患者群体。

### 4 小 结

扁桃体在 AD 中发挥着重要的作用。目前对于扁桃体在 AD 中的作用机制有了一定的研究,不同类型的 AD 可能存在共同的体液免疫或细胞免疫通路。TE 对于伴有慢性扁桃体炎的 AD 患者可能有缓解症状的作用。扁桃体刺激试验是一种有潜力的方法,可以用于预测 AD 行 TE 治疗的效果。未来的研究需要进一步探索不同类型 AD 的 TE 适应证,并加深对 TE 在 AD 中作用机制的理解,以优化治疗策略。

### [参 考 文 献]

- [1] PATEL S D, DAHER G S, ENGLE L, et al. Adult tonsillectomy: an evaluation of indications and complications[J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(3): 103403. DOI: 10.1016/j.amjoto.2022.103403.
- [2] HARABUCHI Y, TAKAHARA M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: a review[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11): 931-939. DOI: 10.1111/1346-8138.15100.
- [3] HARABUCHI Y. Clinical manifestations and pathogenesis of tonsillar focal diseases: IgA nephropathy and palmoplantar pustulosis[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72: 1-5. DOI: 10.1159/000324583.
- [4] KANO T, SUZUKI H, MAKITA Y, et al. Mucosal immune system dysregulation in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3027. DOI: 10.3390/biomedicines10123027.
- [5] HORIE A, HIKI Y, ODANI H, et al. IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(3): 486-496. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00743-1.
- [6] CAI Y, CHEN M X, DENG Y J, et al. Clinical and

- pathological implications of increases in tonsillar CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> B cells, CD208<sup>+</sup> dendritic cells, and IgA1-positive cells of immunoglobulin A nephropathy[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1): 93-99. DOI: 10.1007/s11596-022-2532-5.
- [7] OTAKA R, TAKAHARA M, UEDA S, et al. Up-regulation of CX3CR1 on tonsillar CD8-positive cells in patients with IgA nephropathy[J]. *Hum Immunol*, 2017, 78(4): 375-383. DOI: 10.1016/j.humimm.2017.02.004.
- [8] FUJIEDA S, SUZUKI S, SUNAGA H, et al. Production of interferon-gamma by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy patients[J]. *Acta Otolaryngol*, 2000, 120(5): 649-654. DOI: 10.1080/000164800750000496.
- [9] PRATO A, GULISANO M, SCERBO M, et al. Diagnostic approach to pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a narrative review of literature data[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 746639. DOI: 10.3389/fped.2021.746639.
- [10] SIGRA S, HESSELMARK E, BEJEROT S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 86: 51-65. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001.
- [11] WALLS A, DERMODY S, KUMARAN R, et al. Characterization of B-cells in tonsils of patients diagnosed with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated streptococcus[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 80: 49-52. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.11.020.
- [12] MISIAK-GALAZKA M, ZOZULA J, RUDNICKA L. Palmoplantar pustulosis: recent advances in etiopathogenesis and emerging treatments[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(3): 355-370. DOI: 10.1007/s40257-020-00503-5.
- [13] XIANG Y, WANG Y, CAO Y, et al. Tonsillitis as a possible predisposition to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome[J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(4): 519-525. DOI: 10.1111/1756-185X.14064.
- [14] THORLEIFSDOTTIR R H, SIGURDARDOTTIR S L, 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. DOI: 10.4049/jimmunol.1102834.
- [15] TANIMOTO Y, FUKUYAMA S, TANAKA N, et al. Presence of keratin-specific antibody-forming cells in palatine tonsils of patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP) and its correlation with prognosis after tonsillectomy[J]. *Acta Otolaryngol*, 2014, 134(1): 79-87. DOI: 10.3109/00016489.2013.831477.
- [16] HAYASHI M, FUJIHARA K, BEDER L B, et al. Pathogenic role of tonsillar lymphocytes in associated with HSP60/65 in Pustulosis palmaris et plantaris[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36(5): 578-585. DOI: 10.1016/j.anl.2008.11.009.
- [17] TAKAHARA M, KISHIBE K, NOZAWA H, et al. Increase of activated T-cells and up-regulation of Smad7 without elevation of TGF- $\beta$  expression in tonsils from patients with pustulosis palmaris et plantaris[J]. *Clin Immunol*, 2005, 115(2): 192-199. DOI: 10.1016/j.clim.2005.01.001.
- [18] TAKAHARA M. Clinical outcome of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and etiological relationship between palmoplantar pustulosis and tonsils[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72: 86-88. DOI: 10.1159/000324618.
- [19] NOZAWA H, KISHIBE K, TAKAHARA M, et al. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) in tonsillar T-cells and its induction by *in vitro* stimulation with  $\alpha$ -streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP)[J]. *Clin Immunol*, 2005, 116(1): 42-53. DOI: 10.1016/j.clim.2005.01.009.
- [20] SAKIYAMA H, KOBAYASHI S, DIANZANI U, et al. Possible involvement of T cell co-stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections[J]. *J Dermatol Sci*, 2008, 50(3): 197-207. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.12.010.
- [21] MURAKAMI M, KANEKO T, NAKATSUJI T, et al. Vesicular LL-37 contributes to inflammation of the lesional skin of palmoplantar pustulosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110677. DOI: 10.1371/journal.pone.0110677.
- [22] XIAOLING Y, CHAO W, WENMING W, et al. Interleukin (IL)-8 and IL-36 $\gamma$  but not IL-36Ra are related to acrosyngia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(1): 52-57. DOI: 10.1111/ced.13689.
- [23] CHEUNG J, ZAHOROWSKA B, SURANYI M, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells in renal transplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1017683. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1017683.
- [24] MISRA N, BAYRY J, LACROIX-DESMAZES S, et al. Cutting edge: human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(8): 4676-4680. DOI: 10.4049/jimmunol.172.8.4676.
- [25] DOMINGUEZ-VILLAR M, HAFLER D A. Regulatory T cells in autoimmune disease[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 665-673. DOI: 10.1038/s41590-018-0120-4.
- [26] NOVAL RIVAS M, CHATILA T A. Regulatory T cells in allergic diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 639-652. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.003.
- [27] VAN ROON J A G, HARTGRING S A Y, VAN DER WURFF-JACOBS K M G, et al. Numbers of CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T cells that lack the IL-7 receptor are increased intra-articularly and have impaired suppressive function in RA patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(11):

- 2084-2089. DOI: 10.1093/rheumatology/keq237.
- [28] BONELLI M, SAVITSKAYA A, VON DALWIGK K, et al. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Int Immunol*, 2008, 20(7): 861-868. DOI: 10.1093/intimm/dxn044.
- [29] MARCANO-ACUÑA M E, CARRASCO-LLATAS M, TORTAJADA-GIRBÉS M, et al. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers[J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(6): 983-988. DOI: 10.1111/coa.13423.
- [30] HUANG Y S, GUILLEMINAULT C, HWANG F M, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(41): e4944. DOI: 10.1097/MD.0000000000004944.
- [31] SEMBEROVA J, RYCHLY B, HANZELOVA J, et al. The immune status *in situ* of recurrent tonsillitis and idiopathic tonsillar hypertrophy[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(3): 140-144. DOI: 10.4149/blil\_2013\_031.
- [32] TODOROVIĆ M M, ZVRKO E Z. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(4): 230-236. DOI: 10.17305/bjbm.2013.2330.
- [33] 金丹, 刘伟. 慢性扁桃体炎致病菌群分析[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(3): 316-317. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.03.27.
- [34] ZHU A, YANG X, BAI L, et al. Analysis of microbial changes in the tonsillar formalin-fixed paraffin-embedded tissue of Chinese patients with IgA nephropathy[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(11): 153174. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153174.
- [35] ASSMANN G, KUECK O, KIRCHHOFF T, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R140. DOI: 10.1186/ar2812.
- [36] XU P, YI G, LI J. SAPHO syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(7): e205-e206. DOI: 10.1093/rheumatology/keab760.
- [37] LI J, JIN J, LI S, et al. Tonsillar microbiome-derived lantibiotics induce structural changes of IL-6 and IL-21 receptors and modulate host immunity[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(30): e2202706. DOI: 10.1002/advs.202202706.
- [38] CORREALE J, HOHLFELD R, BARANZINI S E. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9): 544-558. DOI: 10.1038/s41582-022-00697-8.
- [39] ZAISS M M, WU H J J, MAURO D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(4): 224-237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.
- [40] YAMAGUCHI H, GOTO S, TAKAHASHI N, et al. Aberrant mucosal immunoreaction to tonsillar microbiota in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(1): 75-86. DOI: 10.1093/ndt/gfaa223.
- [41] LI Y, WAN Q, LAN Z, et al. Efficacy and indications of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy: a retrospective study[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e14481. DOI: 10.7717/peerj.14481.
- [42] MORIYAMA T, KARASAWA K, MIYABE Y, et al. Long-term beneficial effects of tonsillectomy on patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Kidney360*, 2020, 1(11): 1270-1283. DOI: 10.34067/KID.0003932020.
- [43] KUMON S, MORIYAMA T, KAMIYAMA T, et al. The impact of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(4): 295-306. DOI: 10.1007/s10157-019-01828-0.
- [44] MORIYAMA T, KATAOKA H, NITTA K, et al. Impact of the number of steroid pulses in tonsillectomy combined with steroid pulse therapy: a nationwide retrospective study in Japan[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(1): 19-27. DOI: 10.1007/s10157-020-01960-2.
- [45] WATANABE-KUSUNOKI K, NAKAZAWA D, YAMAMOTO J, et al. Comparison of administration of single- and triple-course steroid pulse therapy combined with tonsillectomy for immunoglobulin A nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(50): e27778. DOI: 10.1097/MD.00000000000027778.
- [46] DEMESH D, VIRBALAS J M, BENT J P. The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141(3): 272-275. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.3407.
- [47] PRASAD N, JOHNG S, POWELL D, et al. Role of tonsillectomy and adenoidectomy in parental satisfaction of treatments for PANDAS[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(4): 102963. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102963.
- [48] 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. DOI: 10.1111/1346-8138.14348.
- [49] JI J, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: a national cohort study[J]. *J Autoimmun*, 2016, 72: 1-7. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.007.
- [50] ASADA H, MIYAGAWA S, TAMURA M, et al. Evaluation of provocation test monitoring palmoplantar temperature with the use of thermography for diagnosis of focal tonsillar infection in palmoplantar pustulosis[J]. *J Dermatol Sci*, 2003, 32(2): 105-113. DOI: 10.1016/s0923-1811(03)00069-0.
- [51] AKAGI H, DOI A, KOSAKA M, et al. Indication criteria for tonsillectomy in IgA nephropathy patients[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72: 50-52. DOI: 10.1159/000324604.