

基于代谢成像特征的预测模型构建：18F-FDG PET/CT在成人Still病相关合并巨噬细胞活化综合征中的研究

宁子仪, 钱 龙*

安徽医科大学第二附属医院风湿免疫科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年3月27日; 录用日期: 2025年4月22日; 发布日期: 2025年4月29日

摘 要

目的: 探讨成人斯蒂尔病(AOSD)合并巨噬细胞活化综合征(MAS)的临床特点及预测模型。方法: 选取2017年6月至2024年4月住院治疗的AOSD患者, 收集临床资料并进行随访。结果: 共纳入45例AOSD患者, 将入选患者分为MAS组、和非MAS组, 对两组临床症状、实验室指标及PET/CT参数进行比较, 结果提示AOSD患者脾脏和骨髓的葡萄糖代谢与实验室炎症指标和全身评分相关、实验室指标联合PET/CT参数共同建立的预测模型对MAS具有更好的预测性能。

关键词

成人斯蒂尔病, PET/CT, 预测模型, 巨噬细胞活化综合征

Construction of Prediction Model Based on Metabolic Imaging Features: A Study of 18F-FDG PET/CT in Adult-Onset Still's Disease Complicated with Macrophage Activation Syndrome

Ziyi Ning, Long Qian*

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Mar. 27th, 2025; accepted: Apr. 22nd, 2025; published: Apr. 29th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 宁子仪, 钱龙. 基于代谢成像特征的预测模型构建: 18F-FDG PET/CT 在成人 Still 病相关合并巨噬细胞活化综合征中的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3333-3339. DOI: 10.12677/acm.2025.1541303

Abstract

Objective: To explore the clinical characteristics and prediction model of adult-onset Still's disease (AOSD) complicated with macrophage activation syndrome (MAS). **Methods:** AOSD patients hospitalized from June 2017 to April 2024 were selected, and their clinical data were collected and followed up. **Results:** A total of 45 AOSD patients were included. The selected patients were divided into MAS group and non-MAS group. The clinical symptoms, laboratory indicators, and PET/CT parameters of the two groups were compared. The results indicated that the glucose metabolism of the spleen and bone marrow in AOSD patients was related to laboratory inflammatory indicators and systemic scores. The prediction model established by combining laboratory indicators with PET/CT parameters had better predictive performance for MAS.

Keywords

Adult-Onset Still's Disease, PET/CT, Prediction Model, Macrophage Activation Syndrome

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

成人斯蒂尔病(AOSD)是一种系统性自身炎症性疾病,以高热、皮疹、关节痛或关节炎为临床特征[1]。如 Yamaguchi 标准所定义, AOSD 是基于这些临床和实验室结果的排除诊断[2]。国际公认它的诊断具有挑战性,因为其临床表现与其他常见疾病:如传染病、恶性肿瘤和其他自身免疫性疾病相似。这种排除性诊断,可能会延迟明确诊断和适当治疗,并导致危及生命的并发症的发生,包括 MAS、弥漫性血管内凝血病和血栓性血小板减少性紫癜等[3]。因此, AOSD 的早期诊断和治疗可能有助于预防此类并发症的出现。AOSD 最严重的并发症之一是巨噬细胞活化综合征(MAS),这是一种由免疫系统过度激活和细胞因子风暴引起的危及生命的疾病[4]。据估计, AOSD 患者中 MAS 的患病率在 10%到 19%之间,但 AOSD 相关 MAS 的死亡率约为 10%~20% [5]。AOSD 发展为 MAS 的确切机制尚不清楚,研究 MAS 在 AOSD 中的发病预测,存在一定的发展潜力。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

这是一项对 2017 年 6 月至 2024 年 4 月在安徽医科大学第二附属医院所登记的在院期间完善 PET/CT 的 45 名 AOSD 患者。的回顾性研究。通过收集住院期间数据资料,包括患者的临床表现和实验室数据、PET/CT 参数信息。所有临床和实验室测量值均在诊断时收集。

2.2. 诊断标准

参与本研究的 AOSD 患者符合 Yamaguchi 等人提出的诊断标准[2]。根据诊断标准定义 MAS 的诊断:噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)-2004 指南[6]。系统评分的评估与 Pouchot 等人[7]提出的不同临床特征相结合,包括发热、皮疹、胸膜炎、肺炎、心包炎、肝肿大或肝功能异常、脾肿大、淋巴结病、白细胞增多 $> 15,000/\text{mm}^3$ 、喉咙痛、肌痛和腹痛(每个临床特征一分)。

2.3. 数据分析

连续变量根据其分布总结为平均值 ± 标准差或中位数(第 25 和第 75 百分位数), 分类变量汇总为频率(百分比)。分类变量运用卡方检验(χ^2)、连续变量运用 Mann-Whitney U 检验进行比较。根据变量的类型, 使用斯皮尔曼相关分析来估计所收集数据与 AOSD 疾病活动度与并发 MAS 之间的相关性。所有临床特征均纳入单变量分析, 具有 $p < 0.05$ 或临床相关性的变量被认为用于多变量分析, 并最终构建多变量模型进行二元 logistic 回归分析、ROC 曲线来评估临床特征、实验室指标及 PET/CT 参数对 MAS 可能的预测作用。 $p < 0.05$ 在所有方法中均被认为具有统计学意义。使用 IBM SPSS 27.0 Windows 软件(美国纽约州阿蒙克市 IBM 公司)进行统计分析。

3. 结果

3.1. 患者一般资料

此研究共纳入在 2018 年至 2024 年期间于本中心诊断的 45 名 AOSD 患者, 所有信息见表 1。AOSD 患者发病时的平均年龄为 41.64 ± 16.28 岁, 大多数是女性。最常见的临床表现是皮疹(93.3%)和高于 39°C 的发热(88.9%), 其次是淋巴结肿大(86.7%)。实验室指标中 C-反应蛋白(97.8%)、血清铁蛋白(86.7%)、乳酸脱氢酶(80.5%)和降钙素原(80.5%)水平升高是常见的, 系统评分中位数为 6。

Table 1. General characteristics of AOSD patients
表 1. AOSD 患者的一般资料

人口统计学特征	p
病例数	44
性别	15/30 (男/女)
年龄	36 (18~79)
BMI	23 (16~32)
合并MAS	12 (26.7%)
临床特征	
发热	40 (88.9%)
皮疹	42 (93.3%)
胸膜炎	14 (31.1%)
关节痛	33 (73.3%)
心包炎	14 (31.1%)
肝功能异常	26 (57.8%)
脾肿大	20 (44.4%)
淋巴结肿大	39 (86.7%)
咽痛	36 (80.0%)
肌痛	24 (53.3%)

续表

实验室指标	
白细胞增多症(>10,000/mm ³)	30 (66.7%)
中性粒细胞(>80%)	27 (60.0%)
血沉 > 40 mm/h	23 (51.1%)
C-反应蛋白 > ULN	44 (97.8%)
铁蛋白 > 5 ULN	39 (86.7%)
谷草转氨酶 > ULN	25 (55.6%)
谷丙转氨酶 > ULN	28 (62.2%)
乳酸脱氢酶 > ULN	39 (79.6%)
降钙素原 > ULN	36 (80.5%)
白介素-6 > ULN	36 (80.5%)

3.2. 患者临床症状特点

我们确定了 12 名符合 MAS 诊断标准的 AOSD 患者，表 2 显示了根据 MAS 和非 MAS 组匹配患者的临床特征。两组患者同样会出现发热、关节痛、咽痛，它们之间没有显著差异($p < 0.05$)，但 MAS 组患者中更常出现盆腔积液($p = 0.022$)，且 MAS 组疾病活动度评分要大于非 MAS 组。

Table 2. Clinical features and disease activity scores in MAS vs. Non-MAS groups
表 2. MAS 组和非 MAS 组临床特征与疾病活动度评分

	MAS组	非MAS组	p
人口统计学特征			
发病年龄	34 (18~72)	36 (18~79)	0.691
性别(女性)	9 (75.0%)	21 (63.6%)	0.727
体重	63 (53, 70)	59 (53, 66)	0.433
临床表现			
发热	11 (91.7%)	29 (87.9%)	1.000
皮疹	12 (100%)	33 (90.9%)	0.553
关节痛(持续2周或更长)	9 (75.0%)	24 (72.7%)	1.0
咽痛	10 (83.3%)	26 (78.8%)	1.0
肌痛	5 (41.7%)	19 (57.6%)	0.501
淋巴结病	11 (91.7%)	28 (84.8%)	0.921
肝功能异常	9 (75.0%)	17 (51.5%)	0.191
脾肿大	7 (58.3%)	13 (39.4%)	0.258
胸膜炎	4 (33.3%)	10 (30.3%)	1.000
心包炎	4 (33.3%)	10 (30.3%)	1.000
盆腔积液	5 (41.7%)	3 (9.1%)	0.022
评分	6.6 ± 1.8	5.9 ± 1.5	0.178

3.3. 患者实验室指标特点

如表 3 所示, 本组 MAS 患者实验室检查中性粒细胞增多较多见($p = 0.836$), 而非 MAS 患者实验室检查异常则以血沉 $> 40 \text{ mm/h}$ 多见($p < 0.01$), 提示血沉增多这一反应炎症活跃的指标或许与 MAS 的发生负相关。MAS 患者与非 MAS 患者两组的多项实验室指标存在差异, MAS 组铁蛋白($p < 0.01$)、乳酸脱氢酶($p < 0.01$)、降钙素原($p < 0.05$)均显著高于非 MAS 组, 而 C-反应蛋白($p < 0.05$)则明显低于非 MAS 组, 上述指标均具有统计学意义。

Table 3. Laboratory indicators and PET/CT parameters in MAS vs. Non-MAS groups
表 3. MAS 组和非 MAS 组实验室指标与 PET/CT 参数

	MAS组(n = 13)	非MAS组(n = 36)	p
实验室检查			
白细胞($>10,000/\text{mm}^3$)	8 (66.7%)	22 (66.7%)	1
中性粒细胞($>80\%$)	8 (66.7%)	19 (57.6%)	0.836
血沉 $> 40 \text{ mm/h}$	2 (16.7%)	21 (63.6%)	0.007
C-反应蛋白(mg/L)	40.6 (23.2, 63.2)	99.6 (35.9, 130.8)	0.02
铁蛋白(ng/ml)	11,299 (2773.3, 34139.0)	1603 (849.7, 4072.0))	<0.01
谷草转氨酶(U/L)	52.5 (34.3, 118.0)	32 (25.0, 50.5)	0.059
谷丙转氨酶(U/L)	67.5 (35.8, 125.0)	46 (23.5, 64.5)	0.083
乳酸脱氢酶(U/L)	478 (404.7, 816.6)	310 (254.5, 401.0)	<0.01
降钙素原(ng/ml)	0.395 (0.12, 1.36)	0.131 (0.06, 0.26)	0.046
PET/CT参数			
骨骼SUVmax	5.6 (4.9, 7.4)	4.3 (3.3, 6.1)	0.085
脾脏SUVmax	4.1 (3.7, 5.4)	3.4 (0.0, 5.0)	0.938
淋巴结SUVmax	5.1 (3.6, 8.6)	5.6 (0.0, 10.4)	0.101

3.4. AOSD 合并 MAS 的预测诊断

如图 1, ROC 曲线下面积(Area under curve, AUC)分析提示, 在各项实验室指标中, 对于 AOSD 合并 MAS 诊断最有意义($\text{AUC} > 0.8$)的指标是铁蛋白和乳酸脱氢酶, 其次为降钙素原。通过将 $p < 0.05$ 的变量(铁蛋白、乳酸脱氢酶、C-反应蛋白、血沉、降钙素原)纳入二元 logistic 回归中, 提供的预测模型 1 提示 ROC 曲线下面积(AUC) = 0.899, 诊断效能优于其他单独变量。而将 PET/CT 中的脾脏 SUVmax (最大标准摄取值)、淋巴结 SUVmax 及骨骼 SUVmax 参数同时纳入预测模型 2 时, AUC 可达 0.927, 联合诊断效能更佳, 且具有统计学意义($p < 0.05$), 具体如表 4。这提示我们在临床工作中, 将 PET/CT 参数纳入 AOSD 的 MAS 并发症诊断中具有很大的参考价值, 为进一步优化 MAS 的诊断标准提供了思路。

Table 4. Parameters of ROC curve
表 4. ROC 曲线参数

	AUC	95% CI
铁蛋白	0.818	0.670, 0.981
乳酸脱氢酶	0.826	0.678, 0.959
预测概率1	0.899	0.809, 0.989
预测概率2	0.927	0.853, 1.000

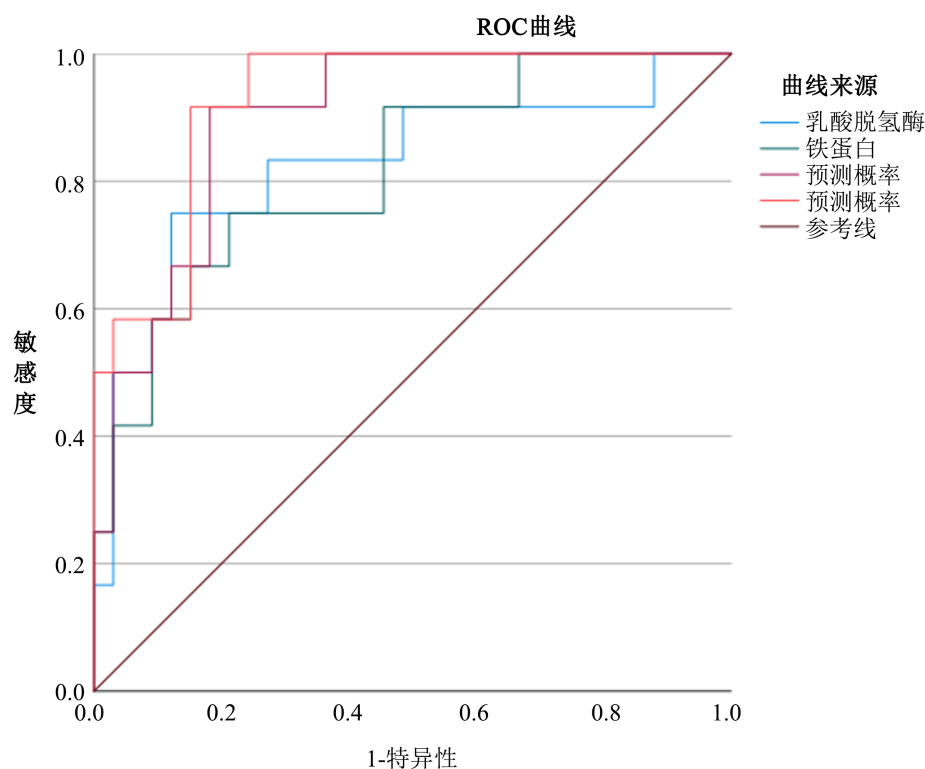


Figure 1. ROC curve of AOSD complicated by MAS
图 1. AOSD 合并 MAS 的 ROC 曲线

4. 讨论

Khare 等人(2021)描述了预测 MAS 可能性的表现, 包含不同临床和实验室标准。临床参数是温度、是否存在免疫抑制和/或器官肥大, 实验室参数包括骨髓穿刺物上是否存在噬血细胞增多症特征, 铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原和血清谷草转氨酶的水平[8]。我们的研究中, 常见的临床症状, 如发热、关节痛、咽痛, 它们之间在是否合并 MAS 中没有显著差异, 但发现了盆腔积液($p < 0.05$)这一从未被探讨的症状在 AOSD 患者 MAS 中显著增多。实验室指标相较于临床症状而言, 对于巨噬细胞活化综合征的发生更具有提示价值, MAS 组铁蛋白、乳酸脱氢酶、降钙素原均显著高于非 MAS 组, C-反应蛋白则低于非 MAS 组, 具有统计学意义, 这与先前的研究一致。

^{18}F -FDG PET/CT 是诊断 AOSD 前排除恶性肿瘤的有用工具, 在其他研究中观察到 AOSD 患者骨髓、脾脏和 LN 的高代谢状态[9]。我们进一步探讨了 PET/CT 在评估 AOSD-MAS 发生率方面的实用性。我们的研究表明, PET/CT 可以作为评估预测致命并发症 MAS 发生的早期检测工具。先前的研究报告称, ^{18}F -FDG PET/CT 衍生的定量参数与 MAS 的发生[10]有关。此研究中进一步发现, 在区分 MAS 患者和非 MAS 患者方面, 多重指标联合具有更好的诊断性能。本研究创新性地提出“代谢-实验室联合评分系统”。该模型整合了 5 项实验室指标(铁蛋白、乳酸脱氢酶、C-反应蛋白、血沉、降钙素原)及 3 项 PET/CT 参数(脾脏 SUVmax、淋巴结 SUVmax、骨髓 SUVmax), 通过 ROC 曲线得出 AUC 达 0.927, 显著优于单一指标诊断效能。这为临床建立 MAS 预警阈值提供了重要依据。但由于本研究样本数量有限, 目前无法得出这一明确结论, 但是 PET/CT 已被常规用于排除 AOSD 诊断中的恶性肿瘤, 它对 MAS 发生的评估可以为临床医生带来额外的诊断信息, 或可尝试性扩展至 MAS 风险分层管理, 实现“一次检查, 多重获益”的临床价值。未来需开展多中心研究验证联合评分的普适性, 并探索靶向代谢通路的新治疗策略。

这项研究仍然存在一些局限性。一些患者在 PET/CT 扫描前接受短期糖皮质激素治疗可能对 SUV 测量的准确性影响有限[11]。此项研究是一个单一中心的试点研究, 需要更多的高证据研究来验证 PET/CT 参数在评估 AOSD 患者疾病严重程度和预测 MAS 方面的可靠性。

参考文献

- [1] Wang, M., Jia, J., Yang, C. and Hu, Q. (2019) Pathogenesis, Disease Course, and Prognosis of Adult-Onset Still's Disease: An Update and Review. *Chinese Medical Journal*, **132**, 2856-2864. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000538>
- [2] Yamaguchi, M., Ohta, A., Tsunematsu, T., *et al.* (1992) Preliminary Criteria for Classification of Adult Still's Disease. *The Journal of Rheumatology*, **19**, 424-430.
- [3] Li, X., Dong, C., Ma, X. and Wang, Y. (2021) 18F-FDG PET/CT Associates with Disease Activity and Clinical Recurrence of AOSD Patients. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 668323. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.668323>
- [4] Feist, E., Mitrovic, S. and Fautrel, B. (2018) Mechanisms, Biomarkers and Targets for Adult-Onset Still's Disease. *Nature Reviews Rheumatology*, **14**, 603-618. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x>
- [5] Wang, R., Li, T., Ye, S., Tan, W., Zhao, C., Li, Y., *et al.* (2020) Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Multicenter Retrospective Analysis. *Clinical Rheumatology*, **39**, 2379-2386. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0>
- [6] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., *et al.* (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [7] Pouchot, J., Sampalis, J.S., Beaudet, F., Carette, S., Décary, F., Salusinsky-Sternbach, M., *et al.* (1991) Adult Still's Disease. *Medicine*, **70**, 118-136. <https://doi.org/10.1097/00005792-199103000-00004>
- [8] Khare, N., Jinkala, S.R. and Kanungo, S. (2020) Performance of Hscore in Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **37**, 256-263. <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01342-4>
- [9] Funachi, M., Ikoma, S., Kishimoto, K., Shimazu, H., Nozaki, Y., Sugiyama, M., *et al.* (2008) A Case of Adult Onset Still's Disease Showing Marked Accumulation in the Liver and Spleen, on Positron Emission Tomography-CT Images. *Rheumatology International*, **28**, 1061-1064. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0562-3>
- [10] Wang, J., Wang, D., Zhang, Q., Duan, L., Tian, T., Zhang, X., *et al.* (2015) The Significance of Pre-Therapeutic F-18-FDG PET-CT in Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis When Pathological Evidence Is Unavailable. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **142**, 859-871. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2094-z>
- [11] Nielsen, B.D., Gormsen, L.C., Hansen, I.T., Keller, K.K., Therkildsen, P. and Hauge, E. (2018) Three Days of High-Dose Glucocorticoid Treatment Attenuates Large-Vessel 18F-FDG Uptake in Large-Vessel Giant Cell Arteritis but with a Limited Impact on Diagnostic Accuracy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **45**, 1119-1128. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4021-4>