

成人Still病相关巨噬细胞活化综合征的临床特征、预测因素及预后

张荣悦, 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10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘 要

目的: 分析成人Still病(Adult-Onset Still's Disease, AOSD)相关巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)的临床特征、预测因素及预后。方法: 收集安徽医科大学第二附属医院70例AOSD患者, 分为AOSD-MAS组(21例患者)和单纯AOSD组(49例患者), 使用T检验、卡方检验、Mann-Whitney检验、多元Logistic回归分析等统计学方法分析两组患者的临床症状、实验室指标、影像学结果、治疗方案和预后。结果: (1) 两组间性别($P = 0.244$)及年龄($P = 0.753$)无统计学差异, AOSD-MAS组肝损(90.5% vs 59.2% , $P = 0.01$)、脾肿大(61.9% vs 22.4% , $P = 0.001$)、骨穿发现噬血现象(38.1% vs 12.2% , $P = 0.031$)的发生率明显升高; (2) 甘油三酯水平的升高($OR = 0.984$, $95\% CI: 0.973 \sim 0.996$, $P = 0.011$)和血小板计数的减低($OR = 4.343$, $95\% CI: 1.111 \sim 16.970$, $P = 0.035$)是AOSD患者发生MAS的独立预测因素; (3) 在治疗方案上, 单纯AOSD组内不同治疗方式的预后存在显著差异($P < 0.001$), 使用激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂的患者比使用其他治疗方式的患者预后更好, AOSD-MAS组内不同治疗方式间比较无显著差异($P = 0.428$), 相比单纯AOSD组, AOSD-MAS组生物制剂使用频率(33.3% vs 8.2%)更高, 免疫抑制剂更多选用环孢素(85.7% vs 4.1%), 丙种球蛋白使用比例(23.8% vs 0%)高。 (4) AOSD-MAS的死亡率显著增加(2.0% vs 23.8% , $P = 0.028$)。结论: 甘油三酯水平升高和血小板计数减低是AOSD发生MAS的独立预测因素, 在AOSD患者的治疗中, 激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂的联合应用提高了患者的生存率, MAS的发生降低了AOSD患者的死亡率。当AOSD患者出现无法解释的肝损加重或肝脾肿大、骨穿可见噬血现象时应警惕MAS的发生。

关键词

成人Still病, 巨噬细胞活化综合征, 临床特征, 预测因素, 预后

Clinical Characteristics, Predictive Factors, and Prognosis of Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease

*通讯作者。

文章引用: 张荣悦, 钱龙. 成人 Still 病相关巨噬细胞活化综合征的临床特征、预测因素及预后[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 439-448. DOI: 10.12677/acm.2025.15113116

Rongyue Zhang, Long Qian*

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

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Objective: To analyze and summarize the clinical characteristics, predictors, and prognosis of macrophage activation syndrome (MAS) associated with adult-onset Still's disease (AOSD) by Objective: To analyze the clinical characteristics, predictive factors, and prognosis of macrophage activation syndrome (MAS) associated with adult-onset Still's disease (AOSD). **Methods:** Seventy patients with AOSD were collected from the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University and divided into an AOSD-MAS group (21 patients) and a simple AOSD group (49 patients). Statistical methods, including T-test, Chi-square test, Mann-Whitney test, and multivariate logistic regression analysis, were employed to analyze the clinical symptoms, laboratory indicators, imaging results, treatment plans, and prognosis of the two groups. **Results:** (1) No statistically significant differences were observed in gender ($P = 0.244$) and age ($P = 0.753$) between the two groups. The AOSD-MAS group exhibited significantly higher incidences of liver damage (90.5% vs. 59.2%, $P = 0.01$), splenomegaly (61.9% vs. 22.4%, $P = 0.001$), and hemophagocytosis observed in bone marrow aspiration (38.1% vs. 12.2%, $P = 0.031$). (2) Elevated triglyceride levels (OR = 0.984, 95% CI: 0.973~0.996, $P = 0.011$) and decreased platelet counts (OR = 4.343, 95% CI: 1.111~16.970, $P = 0.035$) were identified as independent predictive factors for the development of MAS in AOSD patients. (3) Regarding treatment plans, significant differences in prognosis were observed among different treatment modalities within the simple AOSD group ($P < 0.001$), with patients receiving a combination of hormones, immunosuppressants, and biologic agents demonstrating better prognosis compared to those receiving other treatments. No significant differences in prognosis were found among different treatment modalities within the AOSD-MAS group ($P = 0.428$). Compared to the simple AOSD group, the AOSD-MAS group had a higher frequency of biologic agent use (33.3% vs. 8.2%), more frequently selected cyclosporine as an immunosuppressant (85.7% vs. 4.1%), and a higher proportion of intravenous immunoglobulin use (23.8% vs. 0%). (4) The mortality rate was significantly higher in the AOSD-MAS group (2.0% vs. 23.8%, $P = 0.028$). **Conclusions:** Elevated triglyceride levels and decreased platelet counts are independent predictive factors for the development of MAS in AOSD patients. In the treatment of AOSD patients, the combined use of hormones, immunosuppressants, and biologic agents improve patient survival rates. The occurrence of MAS decreases the mortality rate in AOSD patients. Vigilance for MAS should be heightened when AOSD patients exhibit unexplained worsening of liver damage or hepatosplenomegaly, or when hemophagocytosis is observed in bone marrow aspiration.

Keywords

Adult-Onset Still's Disease (AOSD), Macrophage Activation Syndrome (MAS), Clinical Characteristics, Predictors, Prognosis

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

巨噬细胞综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)也称为继发性噬血细胞性淋巴组织细胞

增生症。通常用来指继发于自身免疫性疾病的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) [1]。尽管病因学尚不清楚, 但 T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度活化, 导致细胞因子风暴, 包括干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-1 等[2]。噬血细胞和多器官功能损害被认为是 MAS 的标志[3]。这些事件导致了高热, 高铁蛋白血症, 血细胞减少, 高胆红素血症, 肝功能不全和凝血功能障碍。在自身免疫性疾病中多见于成人斯蒂尔病(Adult-onset Still disease, AOSD), 系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE), 川崎病(Kawasaki Disease, KD)等[4]。

AOSD 是最有可能发展为 MAS 的自身免疫性疾病之一, 约占 AOSD 患者的 10%~15% [5]。成人 Still 病是一种发病机制尚不明确的自身炎症性疾病[6], 其于 20 世纪 70 年代初因其成年发病且非常类似于儿童发病的斯蒂尔病(现称幼年特发性骨关节炎, Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)被 Bywaters 首次报道[7]。AOSD 临床表现为高热、关节炎或关节疼痛、一过性斑丘疹, 肝脾及淋巴结肿大等累及全身多系统的症状, 实验室检查主要体现在白细胞升高、血沉加快、CRP 和铁蛋白明显升高。

AOSD 与 MAS 的早期实验室特点及临床表现极其相似。使得早期识别 MAS 变得困难。但 MAS 患者通常表现为不缓解性的发热、血细胞减少、极度的高铁蛋白水平、高甘油三酯水平、凝血功能障碍、肝衰竭和骨髓可见噬血现象[8], 病情可迅速进展并导致多器官功能障碍, 导致高死亡率[9]。自身免疫性疾病中, MAS 合并 AOSD 的死亡率约 10%~22% [10]。目前尚无明确的 MAS 临床诊断标准, 对于 AOSD 相关的 MAS 多采用 HLH-2004 或 HLH-2009 诊断标准, 满足其包含的 8 项诊断标准中的 5 项及以上时方可诊断 MAS 的发生[11]。关于 AOSD 相关 MAS 的前瞻性研究甚少被报道。对于 AOSD 相关 MAS 的、的早期识别和诊断的实验仍需要不断更新。本实验回顾性分析本院 70 例患者的临床信息并得出 AOSD 相关 MAS 的预测因素和预后供临床医生参考。

2. 资料和研究方法

2.1. 资料收集和分组

我们收集了 2015 年 1 月至 2024 年 11 月在安徽医科大学第二附属医院收治的 70 例 AOSD 患者。所有患者均符合 Yamaguchi 标准[12], 并通过病原微生物检测、PET-CT (正电子发射计算机断层显象)、骨髓穿刺、淋巴结活检等检查手段排除了感染性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病或其他自身免疫性疾病患者。Yamaguchi 标准如下: (A) 主要标准: 1) 发热高于 39℃持续 1 周以上; 2) 关节痛/关节炎持续 2 周以上; 3) 典型皮疹; 4) WBC 计数大于 10,000, 中性粒细胞占 80%。(B) 次要标准: 1) 咽喉痛; 2) 淋巴结病; 3) 肝功能检查结果升高; 4) 类风湿因子(RF)和抗核抗体(ANA)阴性。需要五个或五个以上的标准, 其中两个或两个以上必须是主要诊断。其中有 21 例 AOSD 合并 MAS 患者, 其依据 HLH-2004/HLH-2009 诊断标准确诊出符合巨噬细胞活化综合征患者。

2.2. 研究方法

收集患者的主要资料包括: (1) 一般资料: 性别、发病年龄(单纯 AOSD 组的发病年龄和 AOSD 合并 MAS 组的发病年龄)、病人的初诊治疗病程、首发症状、合并的基础疾病等。(2) 单纯 AOSD 组及 AOSD 合并 MAS 组患者初诊时的主要临床特征和实验室检查数据、包括血细胞计数、高敏 C 反应蛋白、血沉、铁蛋白计数、转氨酶(AST、ALT)、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、骨髓穿刺病理及细胞学结果、PET-CT、心脏彩超及胸部 CT 等影像学结果, 以及两组患者采用的治疗方案和治疗转归。治疗转归以第一次住院期间各项相关指标变化及出院时的病情变化为参考, 患者检测指标及症状呈好转趋势直至出院时相关指标基本降至正常的定义为好转。

3. 统计学分析

连续性变量符合正态分布应用平均值 $\pm$ 标准差, 不符合正态分布应用四分位间距(IQR), 非连续性变量应用构成比进行分析。比较不同组患者首次诊断的临床资料, 定量资料符合正态分布应用 t 检验, 不符合正态分布应用 Mann-Whitney 检验, 定性资料应用卡方检验, 认为 $P < 0.05$ 时有统计学意义。应用单因素回归分析筛选可能的预测因素, 然后用多因素回归分析得出有统计学意义的变量。最后应用 K-M 生存分析比较两组的生存结局和生存时间。统计学软件应用 SPSS 27.0 统计学软件。

4. 结果

4.1. 一般临床资料结果

本研究收集来自安徽医科大学附属第二临床医院风湿免疫病学科室 AOSD 患者共 70 例, 其中合并 MAS 的患者 21 例。70 例 AOSD 患者中女性 47 例(67%), 发病年龄中位数为 35.5 岁(27.75~57.5 岁), 初次发病中位病程为 29 天(22~37 天) (见表 1), 患者首发症状以发热最多见[单纯 AOSD 有 39 例(79.6%); AOSD 合并 MAS 患者有 15 例(71.4%)], 其次是皮疹(70 例患者中有 13 例首发为皮疹)。70 例 AOSD 患者中完善骨髓穿刺的患者 51 例, 完善 PET-CT 检查的患者 49 例。70 例患者合并的其他基础疾病包含有糖尿病、高血压、甲状腺结节或甲减、败血症、病毒感染(包含 EB 病毒感染 3 例、巨细胞病毒感染 1 例、疱疹病毒感染 3 例)、可能性淋巴瘤等, 其中合并糖尿病患者最多, 为 10 例(14.28%)。

4.2. 单纯 AOSD 组与 AOSD 合并 MAS 组的临床特征比较

与单纯 AOSD 组相比较, AOSD 合并 MAS 组的肝脾肿大及肝损伤人数显著升高[22.4% vs 61.9%, 59.2% vs 90.5%], 骨穿发现噬血现象占比也显著升高[38.1% vs 12.2%], 而咽痛、肌肉关节痛、皮疹、淋巴结肿大、心包炎则无显著统计学差异。发病年龄[36 (28~58 岁) vs 35 (26~60 岁)], 病程[28 (22~33 天) vs 36 (23~46 天)], 女性占比[71.4% vs 57.1%], 初诊时发热 $> 39.0^{\circ}\text{C}$ 患者人数[91.8% vs 95.2%]均无统计学意义。详见表 1。

Table 1. Clinical features: pure AOSD vs. AOSD-MAS

表 1. 单纯 AOSD 组与 AOSD 合并 MAS 组临床特征

特征	单独 AOSD 组(n = 49)	AOSD 合并 MAS 组(n = 21)	P 值
女性	35 (71.4%)	12 (57.1%)	0.244
发病年龄(岁)	36 (28~58)	35 (27~60)	0.753
病程(天)	28 (22~33)	36 (23~46)	0.107
发热($>39^{\circ}\text{C}$)	45 (91.8%)	20 (95.2%)	1.000
肝脾肿大	11 (22.4%)	13 (61.9%)	0.001
肝损	29 (59.2%)	19 (90.5%)	0.01
淋巴结肿大	34 (69.4%)	14 (66.7%)	0.822
骨穿发现噬血	6 (12.2%)	8 (38.1%)	0.031
咽痛	38 (77.6%)	15 (71.4%)	0.584
皮疹	46 (93.9%)	20 (95.2%)	1.000
关节痛	37 (75.5%)	12 (57.1%)	0.124
肌肉痛	14 (28.6%)	3 (14.3%)	0.201
心脏/肺部受累	24 (48.9%)	8 (38.1%)	0.402

注: $P < 0.05$ 时有意义, 心脏受累主要包括心包炎或心包积液, 肺部受累包括胸腔积液、胸膜炎、肺实质受累。

4.3. MAS 的可能预测因素

由单因素回归分析的结果可得出, 血小板计数[267.00 (204.50~400.00) vs 87.00 (31.50~131.00), $P<0.001$] 及甘油三酯水平[1.30 (1.00~1.78) vs 3.27 (1.99~4.78), $P<0.001$]、红细胞计数[3.64 (0.556) vs 3.25 (0.868), $P=0.025$]、纤维蛋白原水平[4.80 (3.00~5.78) vs 1.50 (0.91~2.29), $P<0.001$]、DFR [0.85 (0.33~0.89) vs 16.93 (2.51~33.13), $P<0.001$]、铁蛋白[4731 (1557.0~12433.0) vs 37318 (15338.0~60310.0), $P<0.001$]、血沉[51.18 (21.0) vs 36.05 (22.8), $P=0.005$]、乳酸脱氢酶[351.0 (257.50~503.50) vs 952 (457.5~1633.5), $P<0.001$]、肝脾肿大及肝损伤[22.4% vs 61.9%, $P=0.001$; 59.2% vs 90.5%, $P=0.01$]、骨穿发现噬血现象[12.2% vs 38.1%, $P=0.031$]、SCD25 水平升高[18 (36.7%) vs 16 (76.2%), $P=0.002$]与 MAS 的发生显著相关(见表 1、表 2)。而在单因素分析结果基础上进一步多因素回归分析可得出, 高甘油三酯及血小板计数减低是 AOSD 发生 MAS 的独立预测因素(详见表 3)。

Table 2. Laboratory parameters: pure AOSD group vs. AOSD-MAS group
表 2. 单纯 AOSD 组与 AOSD 合并 MAS 组患者的实验室指标

特征	单独 AOSD 组(n = 49)	AOSD 合并 MAS 组(n = 21)	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	17.93 (14.23~23.68)	18.98 (15.64~28.10)	0.530
血红蛋白(g/L)	103.76 (17.596)	99.90 (25.751)	0.470
血小板($\times 10^9/L$)	267.00 (204.50~400.00)	87.00 (31.50~131.00)	<0.001
红细胞($\times 10^9/L$)	3.64 (0.556)	3.25 (0.868)	0.025
中性粒细胞百分比	89.30 (81.10~91.90)	90.00 (85.50~92.30)	0.533
甘油三酯(mmol/L)	1.30 (1.00~1.78)	3.27 (1.99~4.78)	<0.001
胆固醇(mmol/L)	4.00 (3.25~6.09)	6.00 (4.12~6.76)	0.048
纤维蛋白原(g/L)	4.80 (3.00~5.78)	1.50 (0.91~2.29)	<0.001
DFR	0.85 (0.33~0.89)	16.93 (2.51~33.13)	<0.001
铁蛋白(ng/ml)	4731 (1557.0~12433.0)	37318 (15338.0~60310.0)	<0.001
ESR (mm/h)	52.18 (21.0)	36.05 (22.8)	0.005
hs-CRP (mg/L)	87.4 (46.96~139.65)	63.80 (26.80~126.00)	0.236
RF 阴性	43 (87.8%)	18 (85.7%)	0.817
ANA 全阴	41 (83.6%)	16 (76.2%)	0.687
抗 CCP 抗体阴性	40 (81.7%)	21 (100%)	0.264
抗 N 胞浆抗体阴性	47 (95.9%)	20 (95.2%)	1.000
NK 细胞活性减低(<20%)	19 (38.8%)	12 (57.1%)	0.156
SCD25 升高(>710 U/ml)	18 (36.7%)	16 (76.2%)	0.002
LDH (U/L)	351.0 (257.50~503.50)	952 (457.5~1633.5)	<0.001

注: $P<0.05$ 时有意义, DFR: 血浆 D-二聚体/纤维蛋白原, ESR: 血沉; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; RF: 类风湿因子; ANA 抗核抗体; 抗 CCP 抗体: 抗环瓜氨酸肽抗体; SCD25: 可溶性白介素-2 受体 α 链。

Table 3. Multivariate regression analysis of the predictors of MAS
表 3. 多因素回归分析 MAS 的预测因素

多因素回归分析结果	OR	95% CI	P 值
血小板计数减少	4.343	1.111~16.970	0.035
高甘油三酯血症	0.984	0.973~0.996	0.011

注: $P<0.05$ 时有意义。

4.4. 治疗方案

70 例患者有 69 例使用了激素,其中单独激素治疗 10 例(14.5%),加用甲氨蝶呤治疗有 42 例(60.9%)。加用环孢素治疗有 19 例(27.5%)。加用依托泊苷治疗有 2 例(2.9%)。加用托法替布 2 例(2.9%)。加用羟氯喹的有 1 例(1.4%)。加用生物制剂妥珠单抗治疗的有 6 例(8.7%)。加用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白 1 例(ADSD 合并 MAS 患者使用)。加用丙种球蛋白治疗的有 5 例(7.2%, 且均为 AOSD 合并 MAS 患者)。两组患者中使用最多的治疗方案均为激素 + 免疫抑制剂治疗(总共有 43 例, 占比 61.42%), 其中单纯 AOSD 患者组有 35 人(71.4%)使用该方案, 且好转率达到 97.1%; AOSD 合并 MAS 组使用该方案人数为 8 人(38.0%), 好转率为 75%; 两组患者中使用激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂的治疗方案达到了最高的好转率, 均为 100% (详见表 4)。上文提及的 5 种免疫抑制剂中, 单纯 AOSD 组使用最多的为甲氨蝶呤药物(37 例, 占该组人数 75.5%); AOSD 合并 MAS 组较多采用环孢素药物治疗(18 例, 占该组人数 85.7%)。单纯 AOSD 组使用甲氨蝶呤药物的患者好转率为 97.3%, AOSD 合并 MAS 患者组使用环孢素药物治疗的好转率为 77.8%。

Table 4. Kaplan-Meier survival curves for different treatments in the pure AOSD group compared to the AOSD-MAS group
表 4. 单纯 AOSD 组与 AOSD 合并 MAS 组不同治疗方式

	单纯 AOSD 组 (n = 49)	AOSD 合并 MAS 组 (n = 21)	治疗方案下单纯 AOSD 组存活占比	治疗方案下 AOSD 合并 MAS 组存活占比
单独激素治疗	8 (16.3%)	2 (9.5%)	8 (100%)	1 (50%)
激素 + 免疫抑制剂	35 (71.4%)	8 (38.0%)	34 (97.1%)	6 (75%)
激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂	5 (10.2%)	6 (28.6%)	5 (100%)	6 (100%)
激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂 + IVIg	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (100%)
非甾体类抗炎药	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (100%)	0
激素 + 免疫抑制剂 + IVIg	0 (0%)	4 (19.0%)	0 (0%)	3 (75%)

在单独 AOSD 组内治疗方案对比, 不同的治疗方案对预后有明显差异($P < 0.001$), 使用激素 + 免疫抑制剂 + 生物制剂的患者比使用其他治疗方案患者预后更好(详见图 1)。

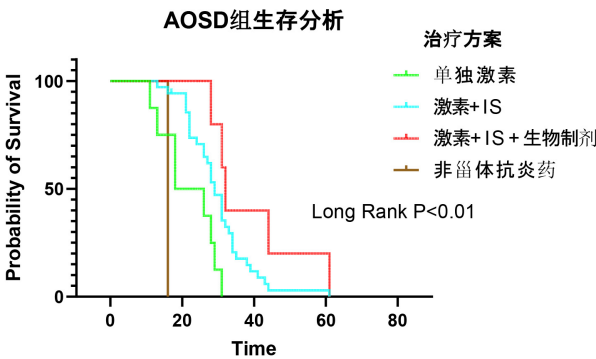


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for different treatment regimens in patients with pure AOSD
图 1. 单纯 AOSD 组患者不同治疗方案的 Kaplan-Meier 生存曲线

在 AOSD 合并 MAS 组内患者之间治疗方案比较, 不同治疗方案的预后并无统计学意义(详见图 2)。

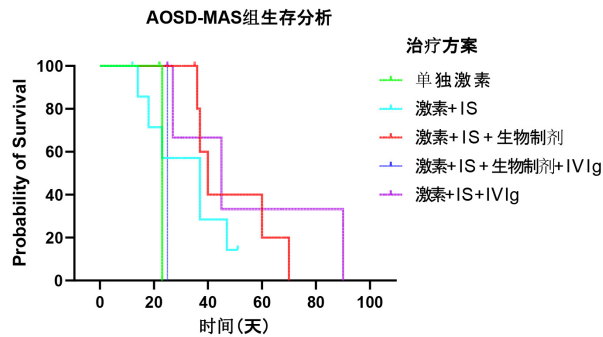


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of different treatment regimens for patients in the AOSD-MAS group
图 2. AOSD-MAS 组患者不同治疗方案的 Kaplan-Meier 生存曲线

4.5. 单纯 AOSD 组与 AOSD 合并 MAS 组的生存分析

70 例 AOSD 患者在首诊时接受相应足量足疗程治疗后好转患者 64 人，死亡 6 人，其中单纯 AOSD 组好转人数 48 人，死亡 1 人；AOSD 合并 MAS 组好转 16 人，死亡 5 人，死亡主要原因为 MAS 进展，分析可得 MAS 疾病的发生降低了 AOSD 患者的生存率(P 值 = 0.028) (详见图 3)。

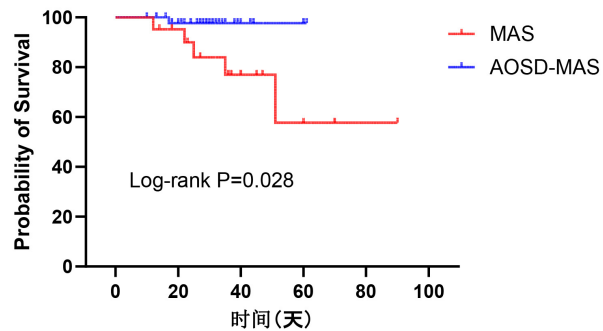


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves for patients in the pure AOSD group compared to those in the AOSD-MAS group
图 3. 单纯 AOSD 组与 AOSD-MAS 组患者的生存曲线

5. 讨论

我们的试验得出的最终结果为甘油三酯水平的升高和血小板计数减低是 AOSD 患者发生 MAS 的独立预测因素，MAS 的发生显著降低了 AOSD 患者的生存率。在 Ke、Yao 等人的研究结果中指出所有风湿性疾病 MAS 患者的 90 天全因死亡率为 22.9%，同时还说明血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 和铁蛋白 $> 6000 \text{ ng/mL}$ 是风湿性疾病相关 MAS 预后不良的独立预测因素[13]。

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞异常激活、增殖和分泌大量炎性细胞因子引起的过度炎症反应综合征。以发热、血细胞减少、肝脾肿大及肝、脾、淋巴结和骨髓组织发现噬血现象为主要临床特征。这些炎症细胞因子包括 IL-2、IL-10、IL-6、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 等。安徽医科大学第二附属医院技术成熟，已具备检测患者活动期细胞因子谱能力，但鉴于本试验收集的所有患者其细胞因子谱检测人数较少，仅白介素-6 指标检测数据完整，研究结果可知单纯 AOSD 患者 IL-6 指标升高比率低于 AOSD 合并 MAS 患者(71.4% vs 76.2%)，但无统计学差异。刘薇等人表明细胞因子谱在 HLH 及重型肝炎合并感染患者中的表现差别较大，联合诊断价值更高，当 IL-2 受体 $\geq 2861 \text{ U/mL}$ 时，其诊断 HLH 的灵敏度为 78%，特异度为 95.9%。联合细胞因子

谱诊断时 AUC 为 0.911, 灵敏度为 74%, 特异度为 100% [14]。

目前关于巨噬细胞活化综合征(MAS)的病理生理机制尚不明确, 而了解 MAS 的病理生理机制可能会带来更及时的识别诊断和靶点特异性治疗。目前较为常见的假设说法为 MAS 患者的淋巴细胞溶细胞活性存在缺陷, 即 NK 细胞(先天免疫)和细胞毒性 CD8T 细胞(适应性免疫)共享的穿孔素介导的细胞溶解途径相关基因纯合子或复合杂合突变导致。正常情况下, 溶细胞会诱导异常细胞凋亡。在感染或炎症状态下, 溶细胞细胞可诱导活化的巨噬细胞和 T 细胞凋亡, 并用于控制炎症反应[15]。当 NK 细胞和溶细胞 CD8T 细胞无法裂解感染和活化的抗原呈递细胞, 导致细胞间(先天性和适应性免疫细胞)相互作用延长, 并扩增促炎细胞因子级联反应。最终引发细胞因子风暴导致巨噬细胞活化, 引起噬血细胞作用, 并导致多器官功能障碍[13]。越来越多的临床医学研究者通过这些参与 MAS 发生的细胞因子及细胞活性的检测来识别早期 MAS 的可能发生。而本试验的数据中心医院较为成熟的检测技术包括检测 NK 细胞活性及 SCD25 活性。由此本研究分析得出患者 SCD25 水平的升高为 AOSD 患者合并 MAS 时的预测因素。而 NK 细胞活性的减低在本次研究中无统计学意义, 但在 MAS 的发病机制中, NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的功能缺陷是其免疫机制的主要核心, 导致该实验这一结果的可能原因是数据样本量过少及纳入本实验的 AOSD 和 AOSD-MAS 患者有近 1/3 因各种原因拒绝进行 NK 细胞活性检测。

由于 AOSD 的发病机制及病因的不明确, 且缺乏特征性病理表现, 关于 AOSD 疾病仍无明确的统一标准。目前所采用较多的日本诊断标准也仅靠临床特征为主, 还需排除肿瘤, 血液系统疾病及其他风湿免疫性疾病。MAS 作为 AOSD 疾病的常见合并症, 除了有着与 AOSD 相似的临床表现外, 病情发展也及其迅速, 累及多脏器功能, 导致患者预后极差, 死亡率提高。在本次研究中可得知从初诊 AOSD 到确诊 MAS 诊断的平均时间间隔为 27 天, 最长时间可达到 90 天左右, 这在一定程度说明着 AOSD 相关 MAS 的难确诊。另外我们发现在 AOSD 患者治疗期间, 当趋于正常平稳的体温再次升高不降, 且伴随着 SF、甘油三酯、纤维蛋白原、LDH、ALT/AST 的持续升高和血细胞的突然减少时, 往往在此时完善骨穿及其细胞因子的活性检测会验证 MAS 的发生。这也意味着捕捉 MAS 的发生需要临床医生对 AOSD 患者的实验室指标及症状的严密观测。MAS 的诊断金标准包括骨髓穿刺发现噬血现象, 但在临床实践中, 并非所有疑似患者都会接受此项有创检查。临床医生可能更倾向于对病情危重患、临床表现典型患者进行骨髓穿刺, 这种非随机的筛查方式会导致我们的研究过度代表重症患者, 而那些未被穿刺证实的、可能病情较轻的 MAS 病例则被排除在外。其后果是我们总结出的临床特征和实验室指标的变化范围, 可能更倾向于重症谱系, 从而高估了某些预测因素的诊断效能。本研究初步证实甘油三酯水平的显著升高与血小板计数的减低是 AOSD 继发 MAS 的关键关联指标。未来研究可在此基础上, 系统整合这两个核心指标以及其他已经被广泛认可的可能预警信号(如血清铁蛋白、肝酶异常、持续高热等), 利用多中心, 前瞻性队列数据共同构建一个综合性的风险预测模型。具体而言, 可采用多因素逻辑回归(Logistic Regression)或机器学习算法(如随机森林、支持向量机), 将上述指标作为预测变量, 以 MAS 的发生作为结局变量, 赋予各指标相应的权重, 从而计算出一个综合性的风险评分, 该模型的最终形式可以是一个简化的风险评分卡。

由于疾病的罕见性, 缺乏对照试验研究, 以及缺乏缓解和治疗目标的标准定义, 因此没有 AOSD 及其合并症 MAS 的准确治疗指南。临床较多为非甾体类抗炎药(NSAID)、皮质类固醇(CS)和抗风湿药(csDMARD)用于 AOSD 及合并症 MAS 治疗。NSAID 类和 CS 常常作为 AOSD 的一线用药, 而抗风湿疾病药物为二线用药, 用于类固醇难治性个体中[16]。近些年对疾病的病理生理机制的不断探索, 人们开始由免疫抑制疗法转向更加精准的生物因子靶向治疗, 当抗风湿药物治疗效果仍然不佳、CS 依赖或无法减量时、诊断时预估预后不佳的患者可酌情使用生物制剂。在本试验中临床患者使用最多的为激素 + 免疫抑制剂治疗, 其中免疫抑制剂包括甲氨蝶呤(MTX, 二氢叶酸还原酶抑制剂)、依托泊苷(拓补异构酶 II 抑制剂)、托法替布(JAK 抑制剂)、环孢素(CsA, 神经钙调蛋白抑制剂)、羟氯喹(ISDs, 抑制 Toll 样受体

信号通路)。本研究结果得出单纯 AOSD 患者较 AOSD 合并 MAS 患者更多使用的免疫抑制剂药物为甲氨蝶呤(75.5% vs 23.8%), 而 MAS 患者更多选择环孢素作为二线药物治疗。Giacomelli 等表示 MTX 是 AOSD 疾病首选的二线药物治疗[17], 而对于 MAS 的治疗, 环孢素 A 是最常用的[18]。在 49 名单纯 AOSD 患者中有 4 例(占比 8.2%)使用托珠单抗结局均为好转。4 例患者的病程均超过 3 个月, 其中 1 例患者合并严重的细菌感染, 体温反复升高, 存在激素耐药, 且存在免疫抑制剂相对禁忌症, 评估病情后考虑加用了生物制剂治疗。4 例患者中 2 例为难治性 AOSD 患者, 其中一例骨穿可见噬血现象, 但由于其 SCD25 指标减低且铁蛋白水平下降, 噬血细胞综合征诊断依据不足。这进一步表明当 AOSD 患者合并其他严重疾病或达到难治性 AOSD 水平时, 早期合理使用生物制剂可使患者受益。TCZ 作为单一疗法或与传统免疫抑制剂联合使用, 是一种有效的治疗选择[19]。21 例 AOSD 合并 MAS 患者中有 7 例(占比 33.3%)加用生物制剂治疗, 并且 7 名患者结局均好转。托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)是一种重组人抗 IL-6 受体单克隆抗体。目前 IL-6 抑制剂有托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)和 Sarilumab, 但已用于 AOSD 治疗的仅 TCZ [20]。根据既往参考文献可知, 托珠单抗作为一种抗 IL-6 药物, 已被证明在治疗 AOSD 中有效[21]。一项纳入 147 例接受 TCZ 治疗的 AOSD 患者的 Meta 分析实验, 其结果表明患者病情缓解率达 85%, 激素剂量减少, 耐受性良好, 停药后临床疗效甚至仍可持续 6 个月[22]。除此之外本实验有一例 AOSD 合并 MAS 患者接受了重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(又称益赛普), 该药物是通过基因工程技术合成的生物制剂, 通过特异性结合肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制下游炎症信号通路。在一篇重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白对幼年特发性关节炎患者细胞因子和骨代谢的影响的文章中, 李玲等人曾表示益赛普可以降低 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子的水平[23]。本研究跨越数年时间, 在此期间, 对 AOSD 和 MAS 的认知、诊断标准以及治疗策略(如生物制剂)均发生了演变, 早期入组的患者可能未及时接受目前认为最有效的治疗, 而后期入组的患者则能从更规范的诊疗指南中获益, 这种诊疗水平的非均衡性, 会直接影响到患者的预后, 从而混淆我们对真正预后因素的判断。

本研究的局限性包括: 由于该疾病的罕见性, 纳入的患者数据较少, 且数据仅来源于所在医院的风湿免疫科, 部分患者在相应的收集节点没有得到完善的实验室检查。那么在构建多因素回顾模型时, 有限的样本量直接限制了模型能够稳定纳入的协变量数量。在本研究有限的样本框架下, 为了控制潜在的混杂因素而纳入多个变量不仅增加了模型过拟合风险, 也导致参数估计的不精准性增加, 表现为较宽的置信区间。即一些实际有意义的预测因素可能未被识别为具有统计学显著性。其次, 在进行亚组生存分析时, 小样本量的局限性进一步放大, 总样本按照不同治疗方案再次细化分组后导致不同亚组的个体数量非常有限, 使得组间比较缺乏足够的统计效力, 而且基于小样本计算的生存曲线也会变得不稳定, 并且本研究在讨论 AOSD 合并 MAS 的生存分析时未纳入其患者合并的其他可能导致患者病情加重的疾病。未来的研究有必要通过扩大样本量或进行多中心合作, 以提升统计功效, 从而更可靠地验证本研究的初步发现, 并深入探索变量之间复杂的相互作用。

AOSD 合并 MAS 时与单纯 AOSD, 尤其难治性 AOSD 患者有着高度重叠的临床特征和实验室指标数据。在我们的研究中, 与 MAS 的发生相关的包括肝损伤、铁蛋白水平升高、肝脾肿大、血细胞减低、甘油三酯及 LDH、DFR 指标的升高。MAS 的发生降低了 AOSD 患者的生存率, 早期识别 MAS 的发生, 早期干预并开始联合治疗可降低患者死亡率。

参考文献

- [1] Jordan, M.B., Allen, C.E., Greenberg, J., Henry, M., Hermiston, M.L., Kumar, A., *et al.* (2019) Challenges in the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- [2] Canna, S.W. and Marsh, R.A. (2020) Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **135**, 1332-1343. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000936>

- [3] Ke, Y., Lv, C., Xuan, W., Wu, J., Da, Z., Wei, H., *et al.* (2020) Clinical Analysis of Macrophage Activation Syndrome in Adult Rheumatic Disease: A Multicenter Retrospective Study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **23**, 1488-1496. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13955>
- [4] Dong, Y., Wang, T. and Wu, H. (2024) Heterogeneity of Macrophage Activation Syndrome and Treatment Progression. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1389710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1389710>
- [5] Fukaya, S., Yasuda, S., Hashimoto, T., Oku, K., Kataoka, H., Horita, T., *et al.* (2008) Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. *Rheumatology*, **47**, 1686-1691. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken342>
- [6] Bywaters, E.G. (1971) Still's Disease in the Adult. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **30**, 121-133. <https://doi.org/10.1136/ard.30.2.121>
- [7] 朱小霞, 李芹, 王悦, 等. 成人斯蒂尔病诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(4): 370-376.
- [8] Mittal, S., Schroeder, B. and Alfaki, M. (2024) Mortality, Length of Stay and Cost of Hospitalization among Patients with Adult-Onset Still's Disease: Results from the National Inpatient Sample 2016-2019. *Diseases*, **12**, Article 166. <https://doi.org/10.3390/diseases12070166>
- [9] Shakoory, B., Geerlinks, A., Wilejto, M., Kernan, K., Hines, M., Romano, M., *et al.* (2023) The 2022 EULAR/ACR Points to Consider at the Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 1271-1285. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224123>
- [10] Awoyemi, T., Conti, A. and Aguilar, F.G. (2023) Adult-Onset Still's Disease Complicated by Macrophage Activation Syndrome. *Clinical Case Reports*, **11**, e7825. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7825>
- [11] Bindoli, S., Baggio, C., Doria, A. and Sfriso, P. (2024) Adult-Onset Still's Disease (AOSD): Advances in Understanding Pathophysiology, Genetics and Emerging Treatment Options. *Drugs*, **84**, 257-274. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-01993-x>
- [12] Yang, X. P., Wang, M., Li, T. F., *et al.* (2019) Predictive Factors and Prognosis of Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **121**, 83-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287402>
- [13] Carter, S.J., Tattersall, R.S. and Ramanan, A.V. (2018) Macrophage Activation Syndrome in Adults: Recent Advances in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rheumatology*, **58**, 5-17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>
- [14] 刘薇, 张梦, 徐欣等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 24-27, 49.
- [15] Crayne, C.B., Albeituni, S., Nichols, K.E. and Cron, R.Q. (2019) The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
- [16] 李施阳. 成人 Still 病临床诊治的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 537-540.
- [17] Macovei, L.A., Burlui, A., Bratoiu, I., Rezus, C., Cardoneanu, A., Richter, P., *et al.* (2022) Adult-Onset Still's Disease—A Complex Disease, a Challenging Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12810. <https://doi.org/10.3390/ijms232112810>
- [18] Giacomelli, R., Ruscitti, P. and Shoenfeld, Y. (2018) A Comprehensive Review on Adult Onset Still's Disease. *Journal of Autoimmunity*, **93**, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>
- [19] Sfriso, P., Bindoli, S. and Galozzi, P. (2018) Adult-Onset Still's Disease: Molecular Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Drugs*, **78**, 1187-1195. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0956-9>
- [20] Reihl Crnogaj, M., Čubelić, D., Babić, A., Mayer, M. and Anić, B. (2020) Treatment of Refractory Adult Onset Still's Disease with Tocilizumab—A Single Centre Experience and Literature Review. *Rheumatology International*, **40**, 1317-1325. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04622-4>
- [21] Kaneko, Y., Kameda, H., Ikeda, K., Ishii, T., Murakami, K., Takamatsu, H., *et al.* (2018) Tocilizumab in Patients with Adult-Onset Still's Disease Refractory to Glucocorticoid Treatment: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 1720-1729. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213920>
- [22] Ma, Y., Wu, M., Zhang, X., Xia, Q., Yang, J., Xu, S., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Tocilizumab with Inhibition of Interleukin-6 in Adult-Onset Still's Disease: A Meta-Analysis. *Modern Rheumatology*, **28**, 849-857. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1416924>
- [23] 李玲, 张晓, 崔阳等. 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体 Fc 融合蛋白对幼年特发性关节炎患者细胞因子和骨代谢的影响[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(31): 2205-2208.